Conseil d'évaluation des
technologies de la santé
du Québec

RAPPORT - SEPTEMBRE 1999

LES ENJEUX DU DÉPISTAGE ET DU DIAGNOSTIC PRÉNATAL DU SYNDROME DE DOWN

(CETS 99-4 RF)

RAPPORT PRÉSENTÉ AU

Ministre de la Recherche, de la Science et de la Technologie du Québec

105-06798/

Toute information sur ce rapport ou sur tout autre rapport produit par le *Conseil d'évaluation des technologies de la santé* peut être obtenue en communiquant avec la permanence de l'organisme :

Conseil d'évaluation des technologies de la santé
201, boulevard Crémazie est, Bureau 1.03
Montréal (Québec) H2M 1L2

Téléphone : (514) 873-2563
Télécopieur : (514) 873-1369
Courrier électronique : cets@msss.gouv.qc.ca
Adresse Web : http://www.msss.gouv.qc.ca/cets/

Dépôt légal - Bibliothèque nationale du Québec, 1999

- Bibliothèque nationale du Canada

ISBN 2-550-34881-8

Comment citer ce document :

Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec. Les enjeux du dépistage et du diagnostic prénatal du syndrome de down. (CETS 99-4 RF). Montréal: CETS, 1999, xviii- 92 p.

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

Le syndrome de Down (SD) est une anomalie chromosomique fréquente et le risque d'avoir un enfant atteint augmente avec l'âge de la mère. Au Québec, les femmes âgées de 35 ans et plus au moment de la naissance ont accès, depuis plusieurs années, au diagnostic prénatal au moyen de l'amniocentèse suivi de l'étude du caryotype au cours du 2ème trimestre de la grossesse. Toutefois, l'amniocentèse est une technique coûteuse et effractive comportant des risques pour la mère et pour le fœtus et qui limitent son application à toutes les femmes enceintes. Les techniques de dépistage prénatal du SD par marqueurs maternels sériques, qui sont maintenant disponibles, évitent ces inconvénients, tout en permettant l'estimation du risque individuel d'une femme enceinte d'avoir un fœtus atteint du SD. Si le risque est considéré élevé, on procédera à la confirmation du diagnostic par amniocentèse. Déjà, quelques provinces canadiennes et plusieurs pays dans le monde offrent le dépistage prénatal par marqueurs sériques.

Dans ce contexte, le *Conseil d'évaluation des technologies de la santé* a reçu du ministère de la Santé et des Services sociaux le mandat d'évaluer la pertinence de l'introduction du dépistage prénatal par marqueurs maternels sériques au Québec. Ce rapport présente une description du SD, une revue de la littérature sur l'efficacité des techniques de dépistage et de diagnostic, une description des programmes existants au Canada et ailleurs et une analyse coût-efficacité de l'introduction des marqueurs sériques au Québec. De plus, une attention particulière est accordée aux enjeux éthiques du dépistage prénatal du SD.

DESCRIPTION DU SYNDROME DE DOWN

Le SD constitue la plus fréquente des anomalies chromosomiques graves et son incidence dans la population se situe entre 1 sur 700 et 1 sur 1000 naissances. Il est causé par la présence d'un chromosome surnuméraire au niveau de la paire 21, par une translocation ou par un mosaïcisme. La présentation clinique est variable, mais le phénotype est caractéristique et il s'accompagne dans tous les cas d'un certain degré de retard mental. Le risque de donner naissance à un enfant atteint augmente avec l'âge de la mère, l'augmentation étant beaucoup plus rapide après l'âge de 35 ans. En considérant le risque selon l'âge de la mère et la distribution des naissances au Québec prévue en 2000, le nombre de cas de SD attendus s'élèvera à 111.

DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC PRÉNATAL DU SYNDROME DE DOWN

Le dépistage prénatal comprend les techniques pouvant être offertes à toutes les femmes enceintes dans le but d'identifier celles à risque élevé d'avoir un enfant atteint. Le risque est considéré élevé quand il dépasse un seuil choisi, se situant généralement entre 1 sur 250 et 1 sur 384. Le dépistage peut être effectué par marqueurs sériques ou par échographie, mais de nouvelles techniques sont présentement en développement. Le diagnostic prénatal vise à déterminer si le fœtus est atteint chez les femmes dont le dépistage a indiqué un risque élevé. Les méthodes de diagnostic les plus courantes sont l'amniocentèse et la biopsie choriale.

Dépistage à l'aide des marqueurs sériques

Le dépistage par marqueurs sériques consiste à doser certains marqueurs dans le sang maternel. Les marqueurs sériques les plus utilisés sont l'AFP, l'hCG et l'estriol non conjugué, et le dosage a lieu au 2ème trimestre de la grossesse, entre la 15ème et la 18ème semaine de gestation. Ces marqueurs s'utilisent ensemble et constituent la technique appelée triple marqueur. Toutefois, d'autres marqueurs existent, ce qui multiplie les combinaisons possibles. En général, on attribue aux marqueurs sériques un taux de détection de 65 % avec un taux de faux-positifs de 8 %. Le taux de détection représente la proportion de cas attendus à la naissance détectés par le test. Le taux de faux-positifs représente la proportion des femmes enceintes dont le fœtus n'est pas atteint mais pour lesquelles le dépistage a indiqué un risque élevé. L'échographie est utilisée en combinaison avec les marqueurs pour confirmer l'âge de la gestation, mais elle peut servir également comme technique de dépistage.

Certains marqueurs peuvent être utilisés lors du 1er trimestre de la grossesse. Malgré la possibilité d'un diagnostic plus précoce, l'utilisation de ces marqueurs n'est pas encore très répandue. Des nouvelles techniques sont actuellement à l'étude, les plus prometteuses se basant sur des marqueurs comme l'inhibine A ou la PAPP-A. Mais ces techniques devront faire l'objet d'une validation avant que leur usage ne soit recommandé.

Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal du SD se réalise par l'analyse du caryotype des cellules fœtales obtenues par amniocentèse ou biopsie choriale. L'amniocentèse peut être pratiquée lors du 1er ou du 2ème trimestre, mais celle du 1er trimestre présente plus de risque pour la mère et pour l'enfant. L'amniocentèse est pratiquée généralement au 2ème trimestre et elle permet le diagnostic d'autres anomalies chromosomiques. La sensibilité et la spécificité atteignent presque 100 %. Si les risques maternels associés à la procédure sont rares, par contre elle peut provoquer une perte fœtale iatrogène dans à 0,5 % des cas, selon le chiffre estimé au Québec.

Quant à la biopsie choriale, sa pratique s'avère très limitée au Québec. Cette technique peut être utilisée lors du 1er trimestre de la grossesse mais elle entraîne plus de risques de perte fœtale ainsi que plus de faux-négatifs et de faux-positifs et elle est associée à une augmentation des malformations des membres du fœtus. De nouvelles techniques de diagnostic sont en développement, notamment l'identification des cellules fœtales dans le sang maternel.

Importance du conseil génétique

Le dépistage du SD est basé sur la notion de risque, puisqu'il permet d'abord d'estimer le risque de porter un enfant atteint pour une femme enceinte. Mais son inconvénient majeur est de générer un nombre important de résultats faux-positifs. Cette situation implique que l'on conseillera aux femmes enceintes dont la grossesse n'est pas atteinte, mais pour lesquelles le résultat indique un risque élevé, de se soumettre à l'amniocentèse. Or, cette technique comporte un risque de perte fœtale iatrogène. Il faut noter que le dépistage et le diagnostic du SD ont lieu au cours du 2ème trimestre de la grossesse et que, après le dépistage, la mère et le couple disposent de peu de temps pour prendre des décisions importantes. Si la mère et le couple acceptent de participer au dépistage prénatal, ils doivent recevoir toute l'information nécessaire pour en comprendre les implications et faire un choix éclairé. Le conseil génétique s'avère alors indispensable pour bien faire saisir la nature et la portée des deux risques en cause.

Situation actuelle des programmes de dépistage et de diagnostic

Au Canada, le Manitoba a été la première province à offrir, depuis 1985, un programme provincial de dépistage prénatal à l'aide d'un seul marqueur, l'AFP. L'Ontario a suivi en 1993 en mettant sur pied un programme semblable, mais basé sur le triple marqueur. En France, le dépistage sérique est offert au niveau national depuis quelques années. D'autres pays européens ainsi que les États-Unis offrent aussi de tels programmes, bien que les modalités peuvent varier d'un pays à un autre.

ENJEUX ÉTHIQUES

Le dépistage et le diagnostic prénataux soulèvent des questions éthiques de plusieurs ordres pour les femmes enceintes et les couples, les professionnels de la santé ainsi que pour la société et les pouvoirs publics. Le dépistage et le diagnostic du SD n'offrent aucune solution thérapeutique et la seule action préventive possible est l'avortement. Dans ce contexte, la participation volontaire des femmes et des couples au dépistage du SD est essentielle et ils doivent pouvoir compter sur un conseil génétique de qualité et qui se doit d'être objectif et non directif. Le dépistage et le diagnostic prénatal fait face à d'autres enjeux éthiques, particulièrement au débat sur la sélection des enfants à naître; celui-ci se pose avec plus d'acuité pour le SD, puisque le diagnostic prénatal n'apporte aucune donnée sur le degré de la débilité mentale ni sur la présence ou non des malformations graves. En outre, s'ajoute la question de la perte fœtale iatrogène des fœtus non atteints du SD. Finalement, le dépistage prénatal soulève la possibilité d'un déplacement des ressources qui pourrait se traduire par une diminution des services de prise en charge des personnes atteintes par la maladie ou du soutien de leurs familles.

STRATÉGIE DE DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC

La présente étude analyse différentes approches de dépistage et de diagnostic du SD, qu'on peut résumer de la façon suivante :

1) Amniocentèse si 35 ans et + au moment de la naissance (système actuel au Québec);
2) Test sérique (TS) universel, amniocentèse si risque élevé après le test sérique;
3) TS si moins de 35 ans; TS ou amniocentèse si 35 ans et + (système actuel en Ontario);
4) TS si moins de 35 ans; amniocentèse si 35 ans et +;
5) TS si moins de 37 ans; TS ou amniocentèse si 37 ans et +; et
6) TS si moins de 37 ans; amniocentèse si 37 ans et +.

La perspective choisie dans l'analyse est celle du système public de santé, en retenant comme critère principal d'évaluation le rapport coût-efficacité des approches proposées. Le rapport coût-efficacité est estimé en fonction du coût par cas diagnostiqué, des amniocentèses pratiquées par cas diagnostiqué et de la perte fœtale iatrogène par cas diagnostiqué. Enfin, l'analyse emploie comme éléments de base la distribution des naissances prévue au Québec en 2000, les coûts réels et estimés des différentes techniques au Québec et les paramètres d'efficacité tels qu'ils sont rapportés dans la littérature et les expériences actuelles au Canada ou ailleurs.

Analyse des coûts et de l'efficacité des approches retenues

Les résultats obtenus suggèrent que le programme actuel offrant une amniocentèse aux femmes enceintes âgées de 35 ans et plus au moment de la naissance (approche 1) est relativement coûteux et peu performant. Il permettrait le diagnostic de 28 cas de SD (sur les 111 attendus) avec un coût total de 2,7 millions $ et un

rapport C/E de 97 965 $. Il faut pratiquer 197 amniocentèses pour diagnostiquer un cas de SD, et il en résulte 27 cas de perte fœtale iatrogène (ratio perte fœtale iatrogène / cas diagnostiqué = 0,98). Toutes les autres approches considérées seraient plus intéressantes, avec une efficacité supérieure en détectant entre 34 et 59 des 111 cas de SD attendus, un ratio perte fœtale iatrogène / cas diagnostiqué inférieur et un rapport C/E plus faible (sauf une approche dont le rapport s'élève à 112 544 $).

L'approche 2 (TS universel, amniocentèse si risque élevé) offre une efficacité intéressante avec un ratio C/E acceptable, mais implique la perte des acquis actuels, c'est-à-dire l'accessibilité à l'amniocentèse pour les femmes de 35 ans et plus sans dépistage préalable. Ces acquis seraient conservés dans une approche offrant le TS universel, mais laissant le choix entre le TS ou l'amniocentèse sans dépistage préalable aux femmes âgées de 35 ans et plus qui le souhaitent (approche 3). Presque la moitié des cas de SD seraient diagnostiqués avec un ratio de perte fœtale iatrogène / cas diagnostiqué de 0,62 et un rapport C/E de 90 562 $. La même approche mais avec un seuil d'âge à 37 ans (approche 5) présente une meilleure efficacité et un rapport C/E inférieur (79 664 $).

La meilleure approche devrait être celle qui rend disponible le dépistage à l'aide de tests sériques à toutes les femmes enceintes, qui maximise le taux de détection et minimise les pertes fœtales iatrogènes, qui permet une participation volontaire des femmes et leur choix éclairé et qui préserve les acquis, notamment, au Québec, le droit à l'amniocentèse à partir de 35 ans.

CONCLUSION

Au terme de cette évaluation qui s'appuie sur une revue approfondie de la littérature et sur une ana-lyse comparative de différentes approches de dé- pistage et de diagnostic prénatals du syndrome de Down, nous pouvons dégager les conclusions suivantes :

- *Le Conseil estime que le dépistage prénatal du syndrome de Down par marqueurs sériques devrait être accessible à toutes les femmes enceintes sans égard à leur âge au Québec.*

- *La participation des femmes enceintes au dépistage doit être volontaire et le choix libre et informé, basé sur une information complète et de qualité offerte par des professionnels de première ligne (médecins, infirmières, sages-femmes, etc.) bien informés sur le dépistage prénatal, ses avantages et ses limites (faux-positifs et faux-négatifs).*

- *La participation des femmes à l'amniocentèse suite à un dépistage indiquant un risque élevé de syndrome de Down ou autre anomalie chromosomique doit être aussi volontaire et le choix libre et informé, basé sur une information complète et de qualité offerte par des professionnels formés en conseil génétique.*

- *La meilleure stratégie de dépistage est celle qui permet de diagnostiquer plus de cas de syndrome de Down avec le plus faible risque de perte fœtale iatrogène et à un coût acceptable. Le choix d'un seuil d'âge pour offrir l'amniocentèse sans dépistage préalable doit tenir compte des acquis actuels et de l'angoisse que la possibilité du syndrome de Down engendre chez les femmes âgées de 35 ans et plus.*

- *La stratégie de dépistage et diagnostic du syndrome de Down choisie doit être flexible afin qu'elle puisse s'adapter rapidement aux nouveaux développements technologiques.*

REMERCIEMENTS

Ce rapport a été préparé à la demande du *Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec* par **madame Alicia Framarin**, M. Sc., chercheure consultante du *Conseil*. Nous lui exprimons toute notre reconnaissance pour le travail accompli.

Le *Conseil* tient aussi à remercier vivement les lecteurs externes pour leurs nombreux commentaires, qui ont permis d'améliorer la qualité et le contenu de ce rapport :

Alessandra Duncan	Médecin cytogénéticienne, Laboratoire de cytogénétique, Centre universitaire de santé McGill – L'Hôpital de Montréal pour enfants, Montréal (Québec)
Louis Dallaire	Médecin généticien, Service de génétique médicale, Hôpital Sainte-Justine, Montréal (Québec)
Jean-Claude Forest	Médecin biochimiste, professeur titulaire et chef par intérim du Service de biochimie, Centre hospitalier universitaire de Québec - Pavillon Saint-François d'Assise, Québec (Québec)
Ségolène Aymé	Médecin, directeur de recherche, INSERM SC 11, Villejuif (France)
Wilber Deck	Médecin-conseil (santé publique), Régie régionale de la santé et des services sociaux Gaspésie-Îles-de-la-Madeleine, Gaspé Harbour (Québec)
Laurianne Jodouin	Infirmière, agente de recherche, Acute and Continuing Care Program, Ministry of Health, Victoria (Colombie-Britannique)
Valérie Seror	Économiste, chargée de recherche, Centre de recherche en économie de la santé, INSERM U357, Le Kremlin Bicêtre (France)

De plus, le *Conseil* tient à souligner la contribution de madame Hellen Gelband, consultante en évaluation de technologies de la santé, et madame Julia Ostrowsky, généticienne, qui ont préparé un document préalable décrivant l'état des connaissances sur le dépistage du syndrome de Down.

Nous remercions aussi madame Ingeborg Blancquaert, madame Lorraine Caron et madame Yamina Chikhaoui, chercheures consultantes du *Conseil*, qui ont lu et commenté des versions précédentes de ce rapport.

Enfin, le *Conseil* exprime sa reconnaissance monsieur Marc-André Thibodeau, bibliotechnicien, ainsi que madame Suzanne Tremblay et monsieur Pierre Vincent, bibliothécaires, pour leur support bibliographique, et madame Maria-Edith Jacques, secrétaire, pour la mise en page finale du document.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ i

REMERCIEMENTS v

TABLE DES MATIÈRES vii

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES ix

LISTE DES ABRÉVIATIONS xi

GLOSSAIRE xiii

PROLÉGOMÈNES xvii

1. INTRODUCTION 1

2. DESCRIPTION DU SYNDROME DE DOWN 3

2.1 Considérations générales 3
2.2 Description clinique 3
2.3 Épidémiologie 4
2.4 Considérations génétiques 5

3. DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC PRÉNATAL DU SYNDROME DE DOWN 7

3.1 L'effet de l'âge maternel sur l'incidence du SD et son importance pour le dépistage et le diagnostic 7
3.2 Description des différentes techniques de dépistage 10
3.2.1 Dépistage à partir des marqueurs sériques 10
3.2.1.1 Dépistage à l'aide du triple marqueur : AFP, uE3 et hCG 12
3.2.1.2 Autres combinaisons de marqueurs sériques pour le 2ème trimestre 16
3.2.1.3 Nouveaux développements dans le dépistage du 2ème trimestre 17
3.2.1.4 Dépistage sérique au 1er trimestre 18
3.2.2 Dépistage par échographie 19
3.2.3 Conclusion sur le dépistage prénatal 20
3.3 Diagnostic prénatal 21
3.3.1 Amniocentèse du 2ème trimestre 21
3.3.2 Amniocentèse du 1er trimestre 22
3.3.3 Biopsie du chorion 23
3.4 Nouvelles technologies 24
3.4.1 Cellules fœtales dans le sang maternel 24
3.4.2 Analyse de l'ADN à partir du liquide amniotique 25
3.5 Risques associés aux interruptions volontaires de grossesse (IVG) 25
3.6 L'importance du conseil génétique 25

4. SITUATION ACTUELLE DES PROGRAMMES DE DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC 27

4.1 Au Canada 27
4.2 Québec 27
4.3 Ontario 28
4.4 Colombie-Britannique 28

4.5 MANITOBA 28
4.6 FRANCE 30
4.7 AUTRES PAYS EUROPÉENS 30
4.8 ÉTATS-UNIS 30

5. ENJEUX ÉTHIQUES 32

5.1 LES FEMMES ENCEINTES OU LES COUPLES 32
5.2 LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 32
5.3 LA SOCIÉTÉ ET LES POUVOIRS PUBLICS 33

6. STRATÉGIE DE DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC 35

6.1 JUSTIFICATION DES APPROCHES RETENUES 35
6.2 EFFICACITÉ DES APPROCHES 36
6.3 COÛT DES COMPOSANTES DES DIFFÉRENTES APPROCHES 37
6.4 ANALYSE DES COÛTS ET DE L'EFFICACITÉ DES APPROCHES RETENUES 38
6.4.1 Scénario de base 39
6.4.2 Analyse de sensibilité 41
6.4.2.1 Variations des paramètres d'efficacité 41
6.4.2.2 Variations des coûts des interventions 42
6.5 DISCUSSION DES RÉSULTATS 43

7. ORGANISATION D'UNE STRATÉGIE DE DÉPISTAGE DU SYNDROME DE DOWN AU QUÉBEC 44

8. CONCLUSION 47

ANNEXE A : DONNÉES SUR L'INCIDENCE DU SYNDROME DE DOWN DANS LA POPULATION QUÉBÉCOISE ET RÉPARTITION DU RISQUE SELON L'ÂGE DE LA MÈRE 49

ANNEXE B : DESCRIPTION DES MODALITÉS DE DÉPISTAGE ET DE DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE DOWN 53

ANNEXE C : VARIABLES QUI INFLUENCENT LA MESURE DES MARQUEURS SÉRIQUES 61

ANNEXE D : ESTIMATION DES PARAMÈTRES UTILISÉS POUR L'ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE ET DU DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE DOWN 63

ANNEXE E : ESTIMATION DES COÛTS UTILISÉS DANS L'ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE ET DU DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE DOWN 67

ANNEXE F : ANALYSE DE SENSIBILITÉ – TABLEAUX DE RÉSULTATS 75

RÉFÉRENCES 83

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURE

Figure 1 : Taux de détection et taux de faux-positifs en considérant un seuil de risque de 1 sur 250 xviii

Tableau 1 : Risque estimé d'avoir un foetus atteint du syndrome de Down au 2ème trimestre et à terme, selon l'âge maternel 8

Tableau 2 Estimation des taux de détection et de faux-positifs du diagnostic prénatal par amniocentèse, Québec, an 2000 9

Tableau 3 : Taux de détection (TD) et taux de faux-positifs (FP) pour différents seuils de risque, en utilisant un seul marqueur combiné à l'âge maternel 11

Tableau 4 : Taux de détection (TD), taux de faux-positifs (FP) et valeur prédictive positive (VPP) associés au triple marqueur, selon la méthode d'estimation de l'âge gestationnel 14

Tableau 5 : Taux de détection (TD), taux de faux-positifs (FP) et valeur prédictive positive (VPP) du triple marqueur selon différents seuils de risque, la méthode d'estimation de l'âge gestationnel et après ajustement pour le poids de la mère 14

Tableau 6 : Taux de détection (TD) et taux de faux-positifs (FP) du triple marqueur selon l'âge maternel et avec un seuil de risque de 1 sur 250 15

Tableau 7 : Caractéristiques des études et résultats de la méta-analyse de 11 études publiée par Palomaki et coll., 1996 15

Tableau 8 : Taux de détection des différentes combinaisons de deux marqueurs combinés à l'âge de la mère, selon le seuil de risque et le taux de faux-positifs 16

Tableau 9 : Taux de détection (TD) et taux de faux-positifs (FP) des différentes combinaisons de quatre marqueurs combinés à l'âge de la mère, selon le seuil de risque et selon la méthode d'estimation de l'âge gestationnel 17

Tableau 10 : Taux de détection (en %) du dépistage du 2ème trimestre à l'aide de l'inhibine A, seule ou combinée, à un taux de faux-positifs de 5 % 18

Tableau 11 : ..... Approches de dépistage et de diagnostic du syndrome de Down retenues pour l'analyse coût-efficacité 35

Tableau 12 : Paramètres utilisés dans l'analyse coût-efficacité : estimations de base et variations des paramètres du dépistage et du diagnostic prénatal du syndrome de Down 36

Tableau 13 : ... Coûts utilisés dans le scénario de base avec délimitation de leur intervalle de probabilité pour les fins de l'analyse de sensibilité 36

Tableau 14: Résultats détaillés de l'analyse coût-efficacité pour chacune des approches retenues, selon les paramètres estimés dans le scénario de base 37

Tableau 15 : Résultats de l'analyse de sensibilité faisant varier le taux de détection des marqueurs sériques et le taux de participation au dépistage et au diagnostic prénatals 39

Tableau 16 : Variation du coût total et du rapport coût-efficacité (coût par cas diagnostiqué)

dans les différentes approches proposées (scénarios a, b, c, d) 41

Tableau A.1 : Perspectives des naissances selon l'âge de la mère, au Québec, en 2000 et risque du syndrome de Down (SD) 51

Tableau A.2 : Pourcentage des naissances par groupe d'âge et par année, au Québec, en 1991, 1993, 1995, 1996 et perspective en 2000 52

Tableau A.3 : Données sur l'incidence et le nombre de cas diagnostiqués de syndrome de Down (SD) au Québec et au Canada, 1992-1997 52

Tableau C.1 : Variables qui influencent la mesure des marqueurs sériques 61

Tableau D.1 : Taux de détection (TD) et taux de faux-positifs (FP) du dépistage maternel sérique 66

Tableau E.1 : Coûts relatifs aux honoraires professionnels pour différents types de visite médicale ainsi que pour une visite de 30 minutes de conseil génétique 69

Tableau E.2 : Coûts relatifs au dosage des marqueurs maternels sériques 70

Tableau E.3 : Coûts relatifs à l'échographie pour estimation de la semaine de gestation 71

Tableau E.4 : Coûts relatifs à l'échographie diagnostique 71

Tableau E.5 : Coûts relatifs à l'amniocentèse et caryotype 72

Tableau E.6 : Coûts relatifs aux interruptions de la grossesse 73

Tableau E.7 : Coût des différentes procédures en laboratoire privé au Québec 73

Tableau F.1 : Approche 2 : TS universel 77

Tableau F.2 : Approche 3 : TS universel, amnio 35 + ... 77

Tableau F.3 : Approche 4 : TS < 35, amnio 35 + ... 78

Tableau F.4 : Approche 5 : TS universel, amnio 37 + ... 78

Tableau F.5: Approche 6 : TS < 37, amnio 37 79

Tableau F.6 : Scénarios représentant les meilleures et les pires estimations de tous les paramètres d'efficacité 79

Tableau F.7 : Variation du coût du conseil génétique dans chacune des approches et avec les paramètres d'efficacité du scénario de base 80

Tableau F.8 : Variation du coût du TS dans chacune des approches et avec les paramètres d'efficacité du scénario de base 80

Tableau F.9 : ..... Variation du coût de l'échographie dans chacune des approches et avec les paramètres d'efficacité du scénario de base 81

Tableau F.10 : ..... Variation du coût de l'amniocentèse dans chacune des approches et avec les paramètres d'efficacité du scénario de base 81

Tableau F.11 : Coûts les plus élevés et les plus bas pour chacune des interventions et avec les paramètres d'efficacité du scénario de base 82

Tableau F.12 : Résultats du scénario considérant une échographie pratiquée avant le dépistage 82

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN :	acide désoxyribonucléique
AFP :	alpha-fœtoprotéine maternelle sérique
DRG :	diagnostics regroupés pour la gestion – « *diagnosis related groups* »
FISH :	hybridation in situ par fluorescence
FP :	taux de faux-positifs
FSH :	hormone folliculo-stimulante humaine
hCG :	hormone gonadotrophine chorionique humaine
	α-hCG : sous-unité α
	β-hCG : sous-unité β
IC :	intervalle de confiance
IVG :	interruption volontaire de grossesse
LH :	hormone lutéinique
MM :	multiple de la médiane
PAPP-A :	« *pregnancy associated plasma-protein- A* »
PCR :	« *polymerase chain reaction* »
QI :	quotient intellectuel
SD :	syndrome de Down
TD :	taux de détection
TS :	test sérique
TSH :	hormone thyréotrope
uE3 :	œstriol non conjugué
VPP :	valeur prédictive positive

GLOSSAIRE

Aneuploïdie : anomalie du nombre de chromosomes présents, due à l'absence d'un chromosome ou à la présence d'un chromosome supplémentaire. Le caryotype humain normal compte 46 chromosomes, soit 22 paires de chromosomes somatiques et une paire de chromosomes sexuels.

Avortement : interruption de la grossesse avant la 20ème semaine de gestation, qui correspond à un poids fœtal d'environ 500 g. Un avortement peut être précoce (avant la 12ème semaine) ou tardif (entre la 12ème et la 20ème semaine). Dans ce rapport, les termes avortement et perte fœtale peuvent parfois être employés indistinctement.

Dépistage : on entend par dépistage l'identification d'un problème de santé chez des individus apparemment en bonne santé. Dans le contexte particulier de ce rapport, le dépistage réfère aux tests effectués chez les femmes enceintes afin de détecter celles à risque élevé d'avoir un enfant atteint du syndrome de Down. Le fait de détecter un risque élevé ne confirme pas le diagnostic mais suggère la nécessité de procéder à des tests diagnostiques.

Différences entre un test de dépistage et un test diagnostique [65]

Test de dépistage	Test diagnostique
Il est destiné à l'identification d'un problème de santé dans une population apparemment en bonne santé.	Il sert à identifier un problème de santé chez un individu manifestant des problèmes définis.
Un résultat positif ne confirme pas le diagnostic. Il indique un risque accru d'avoir la maladie et suggère la nécessité de procéder à des tests diagnostiques.	Un résultat positif confirme le diagnostic et il est une indication pour traiter le patient.
Il est pratiqué sur tous les individus d'un groupe.	Il est pratiqué sur un individu.

Faux-négatifs : ensemble de cas atteints qui n'ont pas été détectés lors du dépistage.

Faux-positifs : ensemble de cas non atteints considérés comme ayant un risque élevé lors du dépistage. Le taux de faux-positifs est le complément de la spécificité du test (1-spécificité).

Méiose : reproduction cellulaire à l'origine de la formation des gamètes, soit le spermatozoïde et l'ovule. Contrairement aux cellules somatiques qui contiennent 46 chromosomes (22 paires différentes de chromosomes somatiques et une paire de chromosomes sexuels), les gamètes obtenus par la reproduction méiotique sont haploïdes, c'est-à-dire qu'ils contiennent seulement 23 chromosomes différents.

Mosaïque : la combinaison de plus d'une lignée cellulaire, dont une présente soit une trisomie libre, soit une translocation. Il s'agit généralement d'une non-disjonction après la formation du zygote, c'est-à-dire l'œuf fécondé résultant de la combinaison des deux gamètes, le spermatozoïde et l'ovule.

Multiple de la médiane (MM) : concentration d'un marqueur sérique chez une femme enceinte divisée par la valeur médiane de la concentration du marqueur chez l'ensemble des femmes enceintes avec le même âge gestationnel, et après élimination des grossesses avec une pathologie pouvant affecter les niveaux des marqueurs sériques. Selon le test étudié, une valeur anormale sera déterminée par un multiple ou des multiples de la valeur médiane.

Non-disjonction : erreur de la division cellulaire, survenant lors de la méiose, et qui conduit, dans le cas du syndrome de Down, à la formation de gamètes ayant deux chromosomes 21. La trisomie 21 a lieu lors de la fécondation par un gamète normal, possédant un chromosome 21. La non-disjonction n'est pas exclusive au chromosome 21 et elle peut donner lieu à d'autres trisomies ou à une monosomie.

Perte fœtale : interruption de la grossesse après la 20ème semaine et avant la viabilité du fœtus. Dans ce texte, le terme « perte fœtale » peut avoir été utilisé indistinctement avec « avortement », vu la difficulté dans chaque cas d'établir le moment de la grossesse associé à l'événement.

Perte fœtale iatrogène : dans ce rapport, la perte fœtale iatrogène réfère exclusivement à la perte de fœtus non atteints du syndrome de Down, et causée par les interventions destinées à diagnostiquer le syndrome de Down.

Phénotype : manifestation apparente de la constitution d'un individu résultant de l'interaction entre son bagage génétique et son environnement.

Risque : dans la présente étude, le risque est le rapport entre le nombre de grossesses atteintes et non atteintes, exprimé sous la forme d'un ratio (par exemple, un risque de 1 sur 20, soit 1 grossesse atteinte du syndrome de Down pour chaque 20 grossesses non atteintes) ou d'une proportion (par exemple, un risque égal à 1/21, soit 1 grossesse atteinte sur 21 grossesses).

Risque élevé après dépistage : le risque estimé est égal ou supérieur au seuil de risque choisi. Le seuil de risque généralement choisi pour le dépistage du syndrome de Down varie entre 1 sur 250 et 1 sur 385.

Seuil de risque : une valeur arbitraire du risque à partir de laquelle on considère le risque comme étant faible ou élevé lors du dépistage.

Taux de détection : c'est la sensibilité du test, c'est-à-dire sa capacité d'identifier les sujets atteints. Il est étroitement relié au seuil de risque choisi et au taux de faux-positifs, mais il est indépendant de la prévalence du syndrome de Down.

Taux de faux-positifs : la proportion des grossesses non atteintes considérées à risque élevé lors du dépistage. Ce taux est indépendant de la prévalence du syndrome de Down et il est égal au complément de la spécificité (1 - spécificité).

Taux de faux-négatifs : la proportion des grossesses atteintes considérées à faible risque lors du dépistage.

Translocation équilibrée : modification de la structure de deux chromosomes, sans que la quantité de matériel génétique soit changée. Le sujet qui présente une translocation équilibrée est porteur mais non atteint d'une aberration chromosomique.

Translocation non équilibrée : modification de la structure de deux chromosomes, impliquant un changement dans la quantité de matériel génétique présente. Le sujet est atteint de l'aberration chromosomique.

Trisomie : présence de trois chromosomes homologues plutôt que deux.

Références : [7, 104, 141]

PROLÉGOMÈNES

ÉVALUATION DE LA PERFORMANCE D'UN TEST [1]

Cette section est destinée à introduire quelques notions essentielles à la compréhension de ce rapport. Elle présente la méthode d'évaluation de la validité interne ou performance d'un test, c'est-à-dire la capacité d'un test à identifier la maladie.

		Individus		
		Malades	Sains	Total
Résultat du test	+	VP	FP	VP+FP
	-	FN	VN	FN+VN
Total		VP+FN	FP+VN	VP+FN+FP+VN

VP :résultat vraiment positif (l'individu est malade et le test est positif)

FP : résultat faussement positif (l'individu est sain et le test est positif)

FN :résultat faussement négatif (l'individu est malade et le test est négatif)

VN : résultat vraiment négatif (l'individu est sain et le test est négatif)

- ***Sensibilité*** : $\frac{VP}{VP + FN} \times 100$

  La ***sensibilité*** du test représente la proportion du total des malades que le test est capable de détecter dans la population. Dans le présent rapport la sensibilité est appelée ***taux de détection***.

- ***Spécificité*** : $\frac{VN}{VN + FP} \times 100$

  La ***spécificité*** du test indique la proportion de sujets sains confirmés comme tel par le résultat négatif du test. Son complément, soit ***1-spécificité***, représente ***la proportion de résultats faux-positifs***. Dans le présent rapport le complément de la spécificité permet d'estimer le nombre de grossesses avec fœtus non atteint du syndrome de Down qui seront considérées à risque élevé et il est appelé le ***taux de faux-positifs***. Dans ces cas, la présence d'autres pathologies ou d'une erreur sur les dates sera vérifiée et la femme enceinte sera conseillée au sujet de la possibilité d'avoir recours à un test diagnostique.

- ***Valeur prédictive positive (VPP)*** : $\frac{VP}{VP + FP} \times 100$

  La ***valeur prédictive positive*** ou ***valeur prédictive du résultat positif*** d'un test indique la probabilité d'être malade quand le résultat du test est positif. Dans le contexte du

[1] La référence de cette section est [65].

présent rapport elle représente la proportion de grossesses avec fœtus atteint du syndrome de Down parmi les résultats positifs.

- ***Valeur prédictive négative (VPN)*** : $\frac{VN}{VN + FN} \times 100$

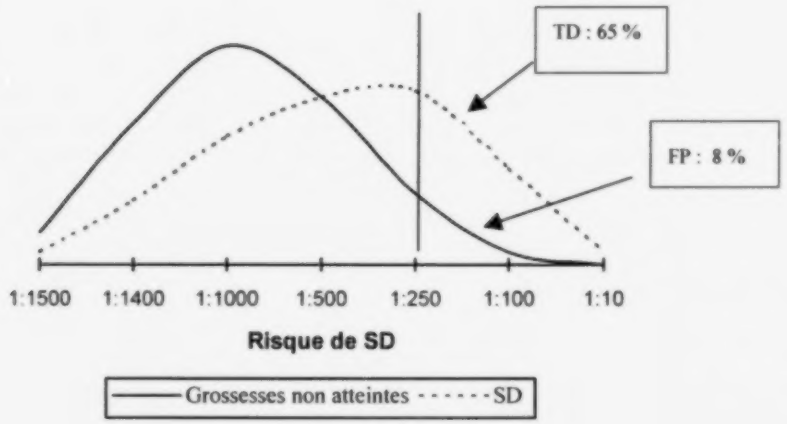
  La ***valeur prédictive négative*** ou ***valeur prédictive du résultat négatif*** d'un test indique la probabilité d'être sain quand le résultat du test est négatif. Dans le présent rapport, elle représente la proportion de grossesses avec fœtus non atteint du syndrome de Down parmi les résultats négatifs.

LA NOTION DE SEUIL DE RISQUE

Le seuil de risque choisi est étroitement relié au taux de détection et au taux de résultats faussement positifs. La figure 1 montre le taux de détection et le taux de faux-positifs des marqueurs sériques en considérant un seuil de risque de 1 sur 250. En déplaçant le seuil de risque vers la gauche (faible risque, soit par exemple 1 sur 300, 1 sur 385), on améliore le taux de détection (sensibilité) mais en augmentant en même temps le taux de faux positifs (1-spécificité). En déplaçant le seuil de risque vers la droite (risque élevé, par exemple 1 sur 200), le dépistage détectera moins de cas (taux de détection plus faible) mais il y aura également moins de résultats faux-positifs.

La Figure 1 représente la distribution des naissances et des cas de SD attendus au Québec, selon les projections de la population en 2000 [62] et le risque de SD à la naissance selon Cuckle et coll. [35].

Figure 1: Taux de détection et taux de faux-positifs en considérant un seuil de risque de 1 sur 250



1. INTRODUCTION

Le syndrome de Down (SD) est une anomalie chromosomique fréquente et le risque d'avoir un enfant atteint augmente avec l'âge maternel. Au Québec et ailleurs au Canada, les femmes âgées de 35 ans et plus au moment de la naissance ont accès depuis plusieurs années au diagnostic prénatal au moyen de l'amniocentèse suivie d'une étude du caryotype au cours du 2ème trimestre de la grossesse. Toutefois, l'amniocentèse est une technique coûteuse et effractive comportant des risques pour la mère et le fœtus; ces inconvénients limitent son application à toutes les femmes enceintes qui souhaiteraient participer au diagnostic prénatal. Il existe maintenant plusieurs techniques de dépistage prénatal du SD non effractives, basées sur le dosage des marqueurs sériques maternels ou sur des signes d'appel échographiques. Elles permettent d'évaluer le risque individuel d'avoir un fœtus atteint du SD et, si le risque est considéré élevé, on procédera à la confirmation du diagnostic par l'amniocentèse. Déjà, quelques provinces canadiennes ainsi que plusieurs pays dans le monde offrent le dépistage prénatal par marqueurs sériques sous la forme de programme national, provincial ou régional.

Dans ce contexte, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec a demandé au *Conseil d'évaluation des technologies de la santé* d'évaluer l'introduction d'un programme de dépistage du syndrome de Down (SD) à l'aide de la technique des marqueurs sériques. Ce rapport porte ainsi sur l'efficacité et les coûts d'une stratégie de dépistage prénatal à l'aide des marqueurs sériques du 2ème trimestre en incluant des services diagnostiques comme l'échographie obstétricale et l'amniocentèse.

Le chapitre 2 introduit les aspects cliniques, génétiques et épidémiologiques du SD. Ensuite, le chapitre 3 présente une description détaillée des techniques de dépistage et de diagnostic disponibles actuellement ainsi que de leur performance en incluant un bref exposé des quelques nouvelles technologies en développement. Afin de bien situer le dépistage prénatal, le chapitre 4 décrit sommairement des programmes de dépistage et de diagnostic du syndrome de Down existant à l'heure actuelle au Québec, au Canada et ailleurs dans le monde.

Nous avons accordé une attention particulière aux enjeux éthiques de l'analyse elle-même et de la mise en place d'une stratégie de dépistage prénatal du SD. Les considérations éthiques sont abordées au fur et à mesure tout au long du texte et font aussi l'objet d'un chapitre spécifique (chapitre 5). On y traite aussi de la problématique des risques associés aux techniques de diagnostic et de l'importance fondamentale du conseil génétique, dont le but est de permettre aux femmes et aux couples une décision éclairée. La discussion sur les enjeux éthiques du dépistage du syndrome de Down montre clairement que la décision de participer au dépistage doit demeurer une décision individuelle, volontaire et éclairée. C'est pour cette raison que, dans le cadre de cet avis, nous avons préféré parler d'accessibilité au dépistage ou de stratégie plutôt que de programme de dépistage.

Le chapitre 6 présente une analyse coût-efficacité du dépistage du syndrome de Down par marqueurs sériques. En premier lieu, on y aborde quelques approches proposées pour le dépistage et le diagnostic prénatal du syndrome de Down. Ensuite, on précise les données de base des variables utilisées dans l'analyse et on présente les résultats de l'analyse coût-efficacité du dépistage à l'aide des marqueurs sériques, suivi du diagnostic par amniocentèse, le tout étant basé sur des données québécoises ou canadiennes.

Finalement, le chapitre 7 discute de quelques éléments fondamentaux à considérer lors de l'adoption d'une stratégie de dépistage prénatal et il est suivi de la conclusion et des recommandations.

2. DESCRIPTION DU SYNDROME DE DOWN

2.1 CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Le syndrome de Down (SD) constitue la plus fréquente des anomalies chromosomiques graves. Dans 95 % des cas, il est causé par la présence d'un chromosome supplémentaire au niveau de la 21ème paire et il se manifeste par de multiples malformations, un phénotype particulier et une déficience mentale [7, 107].

Le syndrome fut décrit pour la première fois en 1866 par le chirurgien britannique John Langdon Down, mais ce n'est qu'en 1958 et suite au développement de nouvelles techniques en cytogénétique, que le pédiatre français Jérôme Lejeune trouva la présence d'une trisomie, soit la présence de trois chromosomes au lieu de deux, au niveau de la paire 21. Les translocations et les mosaïcismes sont plus rares et furent découverts quelques années plus tard.

Plusieurs facteurs sont reconnus comme étant des causes possibles du SD, par exemple, la prédisposition génétique à la non-disjonction, puisque le risque est plus élevé dans les familles où il y a déjà un cas de SD. D'autres facteurs ont été énoncés dans la littérature, tels l'irradiation abdominale; les maladies infectieuses d'origine virale; les maladies auto-immunes, principalement les maladies thyroïdiennes. L'augmentation de l'incidence du SD avec l'âge maternel porte à croire que la non-disjonction peut être reliée aux changements hormonaux survenant chez les femmes plus âgées. Toutefois, certains auteurs penchent vers la théorie de la multicausalité [107].

2.2 DESCRIPTION CLINIQUE

Il n'y a pas d'uniformité dans la présentation clinique du SD. Le phénotype des personnes atteintes est caractérisé par les fentes palpébrales obliques et de l'hypertélorisme, oreilles petites avec dysplasie du conduit auditif externe, épaississement du pli de la nuque, visage rond, crâne petit, 5ème doigt recourbé avec hypoplasie de la 2e phalange, hyperlaxité ligamentaire, hypotonie musculaire, dysplasie pelvienne et absence du réflexe de Moro. Le retard mental est toujours présent et varie entre un retard sévère et une intelligence près de la normale. Le quotient intellectuel (QI) se situe entre 20 et 75, avec une moyenne de 50 [104, 107]. La croissance et le développement sont lents, les individus atteints ayant une taille moyenne de 2 écarts-types plus petite que la moyenne. Les enfants atteints commencent à marcher vers l'âge de 2-4 ans et à parler vers 4-6 ans. Le retard du langage est accentué par des problèmes d'audition. Malgré leur développement lent, ils peuvent manifester des talents divers, en plus d'être des personnes sensibles et capables de socialiser.

La moitié des personnes sont atteintes d'anomalies physiques majeures, principalement cardiaques et gastro-intestinales. Il s'agit souvent de malformations graves qui nécessitent un traitement chirurgical. Les cardiopathies congénitales sont présentes dans 28,5 % des nouveau-nés atteints. La malformation la plus fréquente est la persistance du canal auriculo-ventriculaire, suivie des communications interventriculaire et interauriculaire, la tétralogie de Fallot et la persistance du canal artériel. L'obstruction duodénale, sous la forme d'atrésie, de sténose ou de pancréas annulaire est présente dans 2-3 % des personnes. À l'inverse, le tiers des personnes nées avec une atrésie duodénale sont atteints du SD. D'autres malformations sont présentes en ordre décroissant de fréquence : pied bot, cataracte, imperforation de l'anus, bec-de-lièvre et fente palatine, maladie d'Hirschsprung[2] et méningomyélocèle.

[2] Dyskinésie segmentaire rectosigmoïdienne par agénésie localisée des plexus de Meissner et d'Auerbach, détermi-

Bien que les caractères sexuels secondaires soient normaux, les hommes sont généralement infertiles à cause d'une fibrose interstitielle testiculaire et d'une hypoplasie de tubes séminifères. Par contre, les femmes peuvent procréer, avec un risque de 50 % d'avoir une progéniture atteinte du SD. On observe chez les individus atteints une incidence accrue d'hypothyroïdie congénitale primaire, thyroïdite et diabète sucré. L'incidence de leucémie est 10-30 fois plus élevée que dans la population en général. Le système immunitaire est déprimé, à cause du fonctionnement anormal des lymphocytes B, d'une distribution anormale du sous-ensemble des lymphocytes T et de différences dans la fonction phagocytaire des leucocytes polynucléaires.

Le vieillissement est précoce avec développement de démence de sénile vers l'âge de 40 ans. La prévalence de la démence de type Alzheimer est beaucoup plus élevée parmi les individus atteints du SD et le début de symptômes est plus précoce que dans la population en général [129].

2.3 Épidémiologie

L'incidence à la naissance dans la population générale se situe entre 1 sur 700 et 1 sur 1000 naissances vivantes.

Le risque de donner naissance à un enfant atteint du SD augmente lentement avec l'âge de la mère au moment de l'accouchement jusqu'à l'âge de 35 ans, variant entre 1 sur 1578 à l'âge de 15 ans et 1 sur 474 à l'âge de 34 ans. L'augmentation du risque est très rapide par la suite, soit de 1 sur 384 à l'âge de 35 ans et de 1 sur 112 à l'âge de 40 ans [35].

Au Québec, la proportion des naissances chez les mères âgées de 35 ans et plus était de 12 % en 1996 (Annexe A). Quarante et un pour cent des cas attendus de fœtus atteints du syndrome de Down en calculant le risque à la naissance selon l'âge maternel [35] se retrouvaient chez les mères de ce groupe d'âge.

En 1996, il y a eu au Québec 89 naissances de bébés atteints du SD et 59 fœtus atteints ont été diagnostiqués in utero [20]. La majorité des diagnostics ont été faits à partir des échantillons du liquide amniotique et dans cinq cas le diagnostic a été effectué par cordocentèse.

En appliquant le risque à la naissance selon l'âge maternel, tel que calculé par Cuckle et collègues [35] et en tenant compte de la distribution de l'âge des mères à la naissance de leur enfant dans la population québécoise, le nombre de cas de SD attendus en 2000 au Québec est estimé à 111 (Annexe A).

Des données américaines concernant 7,8 millions de naissances vivantes dans 17 États américains entre 1983 et 1990 montrent une diminution significative de 29 % du taux de prévalence du SD chez les femmes âgées de 35 ans et plus (36,6 par 10 000 naissances vivantes en 1983 versus 25,9 par 10 000 naissances vivantes en 1990). Par ailleurs, aucun changement n'a été noté dans la prévalence du SD pour le groupe des femmes âgées de moins de 35 ans. Ce changement pourrait être attribuable à l'utilisation plus fréquente de l'amniocentèse pour le diagnostic prénatal chez les femmes âgées de 35 ans et plus [25].

Approximativement 23 % des grossesses avec un fœtus atteint du SD se terminent spontanément entre le 2ème trimestre et le terme [33], et 55 % entre la 10ème semaine et le terme [83].

Le taux de survie à un an est de 90,7 % et celui à 30 ans est de 79,2 %. Dans les cas associés à des malformations cardiaques, le taux de survie à un an s'établit à 76,3 % et celui à 30 ans est de 49,9 % [10].

L'espérance de vie à la naissance est considérablement réduite en présence des malformations

---

nant une dilatation parfois monstrueuse du côlon sous-jacent, appelée mégacôlon congénital.

majeures. Dans les autres cas, elle atteint 40 à 50 ans.

2.4 Considérations génétiques[3]

Dans 92 % à 95 % des cas, le SD est dû à une trisomie complète avec la présence d'un chromosome surnuméraire au niveau de la paire 21, résultat d'une non-disjonction maternelle ou erreur de la division cellulaire lors de la méiose des cellules germinales. L'incidence de la non-disjonction augmente de façon exponentielle avec l'âge maternel, étant beaucoup plus élevée après l'âge de 35 ans. Dans 95 % des cas, le chromosome surnuméraire est issu de la mère.

Par ailleurs, 4 % à 6 % des cas de SD présentent une translocation entre le chromosome 21 et les autres chromosomes, s'agissant dans la plupart des cas, d'une translocation non équilibrée 14,21 ou plus rarement 21,22. Finalement, 2 % à 3 % des cas sont des mosaïques.

[3] Les principales références de cette section sont [7, 104, 107].

3. DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC PRÉNATAL DU SYNDROME DE DOWN

Le **dépistage prénatal** du SD comprend les techniques pouvant être offertes à toutes les femmes enceintes dans le but d'identifier celles à risque accru de donner naissance à un fœtus atteint. Un résultat supérieur au seuil de risque choisi n'indique pas la présence d'un fœtus atteint, mais suggère la nécessité de confirmer le diagnostic par des tests plus poussés [30]. Le dépistage prénatal peut être fait :

a) par des prélèvements sanguins destinés à mesurer des marqueurs biochimiques dans le sang maternel, à savoir l'alpha-fœtoprotéine sérique (AFP) seule ou combinée avec la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) et l'œstriol non conjugué (uE3), ces trois marqueurs ensemble constituant la technique connue comme triple test ou triple marqueur (TS), et

b) par l'échographie qui peut être un outil à la fois de dépistage et de diagnostic [30].

D'autres dosages sériques sont possibles, comme l'inhibine A et la PAPP-A (« *pregnancy-associated plasma protein A* ») lors du 1er trimestre ainsi que le dosage urinaire du β-core, un produit de la dégradation de l'hCG et particulièrement de la sous-unité β-hCG [61].

Le **diagnostic prénatal** du SD vise à déterminer si le fœtus est atteint chez les femmes présentant un risque élevé après le dépistage prénatal : il repose sur l'étude du caryotype fœtal. Les techniques de prélèvement disponibles actuellement pour obtenir les cellules fœtales sont l'amniocentèse, la biopsie du chorion et la cordocentèse [36]. Ces techniques effractives permettent l'obtention de liquide amniotique ou de tissus contenant des cellules fœtales dans le but de procéder à des analyses chromosomiques, biochimiques ou génétiques. Par ailleurs, l'échographie diagnostique permet la visualisation indirecte du fœtus et le diagnostic d'anomalies structurelles ou anatomiques. Elle est également associée aux techniques diagnostiques effractives dans le but de guider la prise de l'échantillon. Une autre technique qui consiste à repérer les cellules fœtales circulant dans le sang maternel et à analyser leur caryotype fait l'objet d'expérimentations.

Lorsqu'elles sont appliquées à une partie de la population considérée d'emblée à risque élevé, comme c'est le cas de femmes de 35 ans et plus au moment de l'accouchement, ces techniques tendent à être assimilées à des techniques de dépistage. Dans ce rapport, nous considérons toutefois qu'elles sont utilisées dans un but diagnostique, afin de confirmer la présence d'un fœtus atteint du SD après que le dépistage ait indiqué la présence d'un risque élevé.

3.1 L'EFFET DE L'ÂGE MATERNEL SUR L'INCIDENCE DU SD ET SON IMPORTANCE POUR LE DÉPISTAGE ET LE DIAGNOSTIC

La relation entre l'incidence du SD et l'âge maternel est bien établie [60] et elle est à l'origine du dépistage basé sur l'âge maternel. Bien qu'il ne s'agisse pas vraiment d'une technique, cette forme de dépistage vise à cibler un groupe de femmes considérées comme étant à risque élevé et de les référer pour le diagnostic prénatal.

L'effet de l'âge fut documenté initialement par Penrose en 1933 [31]. Des études épidémiologiques ultérieures ont confirmé cette observation et ont permis d'estimer le risque pour chaque année de vie reproductive [16, 35, 58] (tableau A.1; Annexe A). Les données indiquent également que l'effet de l'âge est indépendant de l'origine ethnique de la mère et du lieu de résidence [68]. Le

Tableau 1 : Risque estimé d'avoir un fœtus atteint du syndrome de Down au 2ème trimestre et à terme, selon l'âge maternel

Âge maternel	Risque au 2ème trimestre	Risque à terme
30 ans [33]		1 sur 909 (0,11 %)
35 ans [33]	1 sur 290 (0,34 %)	1 sur 384 (0,26 %)
40 ans [33]		1 sur 112 (0,89 %)
Toutes les femmes de 35 ans et + [97]	1 sur 150 (0,67 %)	

risque augmente lentement avec l'âge maternel jusqu'à la moitié de la trentaine, après quoi il augmente plus rapidement à chaque année (Figure A.1; Annexe A). À 40 ans le risque atteint 1 sur 112 comparativement à 1 sur 384 à 35 ans et 1 sur 909 à 30 ans. Le tableau 1 résume ces données.

Le risque est plus grand s'il est calculé au deuxième trimestre de la grossesse, moment où on pratique généralement l'amniocentèse, puisqu'on observe un taux d'environ 23 % de perte fœtale spontanée des fœtus atteints entre le deuxième trimestre et le terme [33]. Collectivement, chez les femmes âgées de 35 ans et plus, le risque moyen de SD est de 1 sur 150 (0,67%) vers la moitié de la grossesse, c'est-à-dire qu'un cas de SD est détectable pour chaque 150 amniocentèses pratiquées chez les femmes dans ce groupe d'âge [97].

Au Canada et aux États-Unis, on a établi le seuil d'âge pour considérer une femme enceinte à risque élevé à 35 ans au moment de l'accouchement. Les femmes enceintes âgées de 35 et plus sont ainsi référées directement pour diagnostic cytogénétique, alors que celles âgées de moins de 35 ans sont référées seulement dans le cas d'antécédents familiaux de malformation chromosomique ou autre indication majeure [3, 29]. Ce seuil d'âge est également accepté pour le conseil génétique sur les risques et options disponibles, la planification et la coordination des services de diagnostic prénatal.

Ce seuil a été fixé en considérant que le risque augmente rapidement à partir de 35 ans et qu'à l'âge de 35 ans le risque de perte fœtale associé aux interventions diagnostiques effractives est à peu près équivalent au risque de donner naissance à un enfant trisomique. Cette affirmation s'applique à l'amniocentèse (0,5 % à 1 % de perte fœtale iatrogène) mais non à la biopsie du chorion où le risque de pertes fœtales est plus élevé (2 % à 3 % de perte fœtale iatrogène). En France et dans d'autres pays européens, tels que la Norvège et certaines régions du Portugal, l'Espagne et la Suède, le seuil d'âge choisi se situe à 37 ou 38 ans [76]. Indépendamment du seuil d'âge choisi, cette méthode considère au même niveau les deux résultats possibles, soit le fait d'avoir un enfant atteint du SD et celui de perdre un enfant non atteint suite à l'intervention [105, 131]. Or, certaines femmes peuvent préférer le risque de perdre un enfant non atteint plutôt que d'avoir un enfant atteint du SD même si leur risque est faible. D'autres peuvent refuser l'amniocentèse même si leur risque est élevé [131].

Le diagnostic prénatal basé sur l'âge maternel comporte des limites. Seulement une proportion variant entre le tiers et presque la moitié des enfants atteints du SD sont nés de femmes âgées de 35 ans et plus. Bien que le risque individuel soit plus faible chez les femmes plus jeunes, 92,5 % de toutes les grossesses aux États-Unis en 1993 concernaient des femmes de moins de 35 ans qui donneront naissance à 69 % des enfants atteints du SD [53]. La quasi-totalité de

Tableau 2 : Estimation des taux de détection et de faux-positifs du diagnostic prénatal par amniocentèse, Québec, an 2000*

	Femmes enceintes âgées de 35 ans et plus		
	Fœtus atteints	**Fœtus non atteints**	**Total**
Référées pour amniocentèse	46	9 050	9 096
Non référées pour amniocentèse	0	0	0
	46	9 050	9 096
Taux de détection : 46/46*100= 100 %			
Taux de faux-positifs : 9050/9050*100= 100 %			
	Toutes les femmes enceintes		
	Fœtus atteints	**Fœtus non atteints**	**Total**
Référées pour amniocentèse	46	9 050	9 096
Non référées pour amniocentèse	65	65 841	65 906
	111	74 891	75 002
Taux de détection : 46/111*100= 42 %			
Taux de faux-positifs : 9050/74891*100= 12 %			

* L'estimation est basée sur la distribution prévue des naissances selon l'âge maternel au Québec en l'an 2000 et en postulant un taux de participation de 100 %.
Source : [35, 62]

ces femmes n'aurait pas eu accès au diagnostic prénatal à cause de leur âge [131].

Au Québec, la proportion des naissances chez les femmes de 35 ans et plus est passée de 8 % en 1991 à 12 % en 1996 [120]. On prévoit qu'elle sera de 12,13 % en 2000 (tableau A.1; Annexe A) [62]. En Ontario, entre 1979 et 1989, le pourcentage de femmes qui accouchent entre l'âge de 30 et 34 ans a augmenté de 40 %, a doublé dans le cas de 35 à 39 ans et augmenté de 45 % chez les femmes âgées de 40 à 44 ans [66]. La proportion des naissances vivantes chez les femmes âgées de 35 ans et plus était de 15 % en Colombie-Britannique en 1996 comparativement à 13,5 % pendant la période 1992-96 [130].

Dans l'éventualité où chaque femme de 35 ans et plus au moment de l'accouchement aurait recours au diagnostic cytogénétique au moyen de l'amniocentèse ou de la biopsie du chorion, le taux de détection du SD dans ce groupe sera pratiquement de 100 %. Au Québec, considérant la courbe d'âge des mères à l'accouchement prévue en 2000, le dépistage basé sur l'âge de la mère, suivi du diagnostic cytogénétique pourra détecter 42 % de tous les cas de SD, en postulant un taux de participation de 100% (tableau 2).

En d'autres mots, il faut pratiquer une amniocentèse chez 9 096 (12 %) femmes enceintes pour détecter 46 (42 %) cas de SD, avec un taux de faux-positifs de 12 % (9 050 amniocentèses sur 74 891 femmes enceintes). De plus l'amniocentèse n'étant pas sans risque, on estime une perte fœtale iatrogène de 0,5%, soit 45 fœtus non atteints.

Ces calculs sont basés sur un taux de participation de 100% et ne tiennent pas compte des amniocentèses pratiquées au Québec pour d'autres indications telles que les antécédents familiaux ou obstétricaux chez les femmes enceintes de moins de 35 ans. En effet, en 1996 il y a eu

7 224 amniocentèses pratiquées au Québec [20], dont quelque 80 % (5 779) pour âge maternel avancé (selon les informations fournies par A. Duncan, MD, lors d'une communication personnelle en juin 1998). Sur la base de ces données on estime à 57 % le taux de participation des femmes enceintes de 35 ans et plus au diagnostic prénatal.

3.2 DESCRIPTION DES DIFFÉRENTES TECHNIQUES DE DÉPISTAGE

3.2.1 Dépistage à partir des marqueurs sériques

Le taux de détection relativement bas sur toute la population des femmes enceintes et la portée limitée du dépistage basé sur l'âge de la mère ont laissé place au développement d'autres méthodes d'identification des grossesses à risque élevé de SD et à l'amélioration des résultats dans tous les groupes d'âge. Au cours de la dernière décennie, l'identification des différents marqueurs dans le sang maternel a connu plusieurs développements et de nouvelles techniques ont été adoptées comme pratiques de routine en obstétrique à plusieurs endroits.

Le dépistage basé sur le dosage de marqueurs sériques évalue le risque individuel de chaque femme enceinte, lequel peut être plus élevé, égal ou plus bas que le risque calculé sur l'âge maternel seulement. Pour une femme de moins de 35 ans, le dépistage sérique offre la possibi- lité du diagnostic prénatal en cas de risque élevé et le choix de poursuivre ou de terminer la grossesse si le fœtus s'avère atteint du SD. Pour les femmes de 35 ans et plus, le dépistage sérique offre la possibilité de limiter le nombre d'interventions diagnostiques et le risque de perte fœtale iatrogène associé à ces interventions. Il permet le repérage des fœtus avec SD, trisomie 18 (sans l'ajout de tests additionnels sur le même échantillon) et autres malformations ouvertes du tube neural, telles que le spina-bifida et l'anencéphalie. Par contre, les malformations du tube neural de type fermé ne sont pas détectées.

Le dépistage sérique du SD a commencé en 1984, lorsque Merkatz et ses collègues découvrirent, dans une étude rétrospective, que le niveau moyen de AFP (alpha-foetoprotéine maternelle sérique) était plus bas chez les femmes enceintes dont le fœtus était atteint du SD que lorsque le fœtus n'était pas affecté. De la même façon, le niveau de AFP était plus élevé, en moyenne, lorsque le fœtus était atteint d'une malformation ouverte du tube neural [85]. Le niveau d'AFP est indépendant de l'âge de la mère et les différences entre les fœtus atteints et ceux non atteints, sont faibles mais constantes [34].

Les résultats du dosage des marqueurs sont rapportés en multiples de la médiane (MM) plutôt qu'en unités de masse dans le but de minimiser les facteurs contribuant à la variation entre les patients et entre les centres (comportement des différentes trousses commerciales, technique de laboratoire, entre autres). En combinant les résultats de 25 études cas-témoin publiées, Haddow et ses collègues ont calculé que le niveau moyen d'AFP dans le sérum maternel lorsque le fœtus est atteint du SD s'élève à 0,75 MM d'une population non affectée [53].

On estime que le dépistage basé sur le dosage de l'AFP seulement, à 15-22 semaines de gestation, détecte environ 20 % des fœtus atteints avec 5 % de résultats faussement positifs. Avec un seuil de risque de 1 sur 380, soit celui d'une femme de 35 ans, la combinaison de l'âge maternel et du dosage de AFP peut détecter en moyenne 33 % des fœtus atteints avec 5,1 % de résultats faussement positifs [53]. En utilisant ce même seuil de risque, le taux de détection varie largement selon l'âge maternel, entre 7 % à l'âge de 25 ans et 83 % à l'âge de 38 ans [53].

Tableau 3 : Taux de détection (TD) et taux de faux-positifs (FP) pour différents seuils de risque, en utilisant un seul marqueur combiné à l'âge maternel

	1 sur 200		1 sur 250		1 sur 300	
	TD (%)	FP (%)	TD (%)	FP (%)	TD (%)	FP (%)
AFP	29	3,1	34	4,4	37	5,7
uE3	35	3,4	40	4,7	46	6,3
hCG total	46	3,9	49	5,0	53	6,4
α-hCG	33	3,3	38	4,8	40	5,7
β-hCG	37	2,6	45	4,0	56	6,5

Tiré de Wald et al. 1997 [141].

Malgré ses limites, le dépistage prénatal à l'aide de l'AFP a été rapidement incorporé dans la pratique aux États-Unis [99], en partie parce qu'il représentait une extension des services déjà offerts pour les malformations du tube neural. Sa faisabilité a été démontrée lors d'une étude prospective à grande échelle chez les femmes âgées de moins de 35 ans. Les résultats de cette étude sur le dépistage basé sur l'âge maternel et le dosage d'AFP montrent un taux de détection du SD de 25 % chez les femmes de moins de 35 ans et un taux de faux-positifs de 2,7 % [92]. Le Manitoba est la seule province canadienne à offrir, depuis 1985, un programme provincial public de dépistage prénatal avec l'AFP, et on estime à 60 % le taux de participation des femmes enceintes au dépistage [27].

En même temps, d'autres recherches destinées à trouver des marqueurs sériques plus efficaces ont conclu à deux nouvelles possibilités : la gonadotrophine chorionique humaine (hCG), dont le niveau serait deux fois plus élevé (2,12 MM) dans les cas de SD que lorsque le fœtus n'est pas atteint [14] et l'œstriol non conjugué (uE3) dont le niveau serait en moyenne inférieur de 25 % dans les cas de SD [23, 26]. Les données de 13 études cas-témoin publiées indiquent un niveau moyen de uE3 de 0,72 MM dans les cas de SD [53].

D'après les résultats combinés de 21 études cas-témoin publiées, l'hCG mesurée au deuxième trimestre est le plus sensible des trois marqueurs, avec un niveau moyen de 2,12 MM dans les cas de SD. L'hCG est formée de deux sous-unités covalentes, α et β et plus de 99 % de l'hCG circule dans sa forme intacte. Toutefois, les niveaux de α-hCG libre et β-hCG libre sont relativement élevés dans les grossesses atteintes. La fraction α est identique à celle d'autres hormones pituitaires (par exemple : LH, FSH et TSH), alors que la fraction β est spécifique à l'hCG [79]. Dans le dépistage maternel sérique, l'hCG est mesurée soit dans sa forme intacte ou totale (intacte + fraction β) [47, 79, 82]. Le choix de la méthode, mesurant soit la forme intacte ou totale, peut influencer l'efficacité du dépistage [47].

Le tableau 3 résume la performance des marqueurs combinés individuellement à l'âge maternel. Par ailleurs, une description détaillée de chacun des marqueurs est présentée à l'Annexe B.

Aucun de ces trois marqueurs ne peut être considéré comme un outil diagnostique du SD. Il est donc inévitable, pour un seuil de risque donné, de trouver une proportion de cas détectés faussement positifs, ces derniers constituant la vaste majorité des cas sélectionnés pour amniocentèse. En théorie, le dépistage sérique peut présenter un

taux de détection de 100 %, mais en générant presque 100 % de résultats faussement positifs. En pratique, il faut en arriver à un compromis acceptable entre le meilleur taux de détection possible tout en générant le moins de résultats faux-positifs possible.

3.2.1.1 Dépistage à l'aide du triple marqueur : AFP, uE3 et hCG

L'utilisation conjointe de trois marqueurs (AFP, uE3 et hCG) constitue la base du test sérique (TS) connu comme triple marqueur. Ces dosages dans le sang maternel impliquent la prise d'un échantillon sanguin chez la femme enceinte entre la 15ème et la 18ème semaine de gestation. Une enquête auprès de laboratoires américains offrant le dosage de marqueurs sériques révèle que 50 % des 4,2 millions de femmes enceintes aux États-Unis en 1992 ont participé à un programme de dépistage basé sur le dosage d'un ou d'une combinaison de marqueurs sériques [101]. Le dépistage basé sur différentes combinaisons de ces marqueurs est aussi largement répandu en Angleterre [139].

Le triple marqueur permet d'identifier les grossesses à risque pour le SD mais aussi pour la trisomie 18 sans l'ajout d'analyses supplémentaires mais avec un protocole différent. La trisomie 18 représente la deuxième anomalie en fréquence après le SD avec une prévalence de 2,1 cas par 10 000 naissances au Canada entre 1991 et 1993 [66]. Par contre, le triple marqueur ne détecte pas d'autres anomalies chromosomiques plus rares, telles que la trisomie 13 (prévalence au Canada : 1,2 par 10 000 naissances), les aneuploïdies reliées au sexe (47,XXX, 47,XXY, et 45,X) (prévalence au Canada : 1,5 par 10 000 naissances) ainsi que d'autres problèmes chromosomiques seulement détectables par analyse du caryotype [53, 66].

Wald et ses collègues ont examiné l'utilisation du triple marqueur comme outil de dépistage dans la population [135]. La combinaison des tests implique que chaque test apporte une information sur le risque indépendamment des autres composantes, incluant l'âge maternel. Les résultats de l'étude de Wald montrent qu'il n'y a pas de relation de dépendance entre les marqueurs et l'âge maternel et qu'il y a une faible corrélation entre certains marqueurs mais une forte corrélation entre autres, par exemple l'hCG totale et sa fraction beta libre. De plus, les auteurs ont développé une approche analytique pour calculer le risque individuel basé sur le triple marqueur (en incluant l'âge maternel). En utilisant un seuil de risque de 1 sur 250, les taux de détection pour l'AFP, l'uE3 et l'hCG individuellement ont été estimés à 20 %, 25 % et 40 % respectivement ou 60 % pour les trois marqueurs combinés, avec un taux de faux-positifs de 5 % [135].

Le calcul du risque de SD dans chaque cas individuellement, se base sur la combinaison de trois variables, soit:

a) la prévalence du SD dans la population des femmes enceintes, en incluant tous les âges;

b) le risque particulier pour une femme, étant donné son âge; et

c) les valeurs obtenues pour les marqueurs sériques, ajustées selon un certain nombre de variables.

Ces ajustements incluent la prise en considération de la faible interaction entre les marqueurs, la méthode utilisée pour le calcul de l'âge gestationnel et la correction pour différents facteurs qui influencent les mesures sériques, tels que le poids de la mère, la présence de diabète insulino-dépendant, l'origine ethnique et la consommation de tabac durant la grossesse [132]. Ces considérations s'appliquent aux grossesses uniques, le calcul du risque pour les grossesses multiples nécessitant une approche différente [91].

De plus, des données récentes suggèrent une corrélation positive entre les niveaux anormalement élevés ou diminués des marqueurs sériques lors de grossesses consécutives, facteur qui peut être considéré comme étant responsable de quelques résultats faux-positifs obtenus par le dépistage sérique [38, 59, 133]. L'influence de chacune de ces variables sur la concentration des marqueurs est présentée à l'annexe C.

Un élément important dans l'interprétation des résultats du dépistage sérique maternel est la précision du calcul de l'âge de la gestation. Dans toute grossesse, avec ou sans atteinte du fœtus, les niveaux des trois marqueurs changent de façon constante durant le deuxième trimestre (l'AFP et l'œstriol augmentent et l'hCG diminue) [53]. Une erreur de calcul de la semaine de gestation modifie de façon significative la performance des tests. La surestimation de l'âge de la gestation serait responsable de près de la moitié des résultats faussement positifs du dépistage avec le triple marqueur [55, 92, 134]. L'exactitude du calcul de la semaine de grossesse au moment de la prise de l'échantillon peut réduire de moitié le nombre de grossesses considérées à risque élevé et référées pour le diagnostic prénatal.

L'échographie constitue la méthode la plus fiable pour estimer l'âge de la gestation, soit en mesurant le diamètre biparietal ou la longueur céphalocaudale [134, 143]. La méthode traditionnelle de calcul selon la date de la dernière menstruation conduit à une erreur de deux semaines dans 15 % des cas [52]. Les dernières lignes directrices en obstétrique ne recommandent pas la prescription systématique de l'échographie durant les soins prénatals [39, 43, 124], même si la pratique est devenue courante en Amérique.

Ainsi, généralement le moment du dépistage sérique est choisi selon la date de la dernière menstruation et dans le cas d'un résultat positif, une réévaluation est effectuée par échographie [101]. Cette façon de procéder se retrouve aussi dans le Programme de dépistage sérique maternel en Ontario, qui recommande l'échographie pour confirmer la semaine de la gestation dans tous les cas considérés à risque élevé après le dépistage sérique afin de diminuer le nombre de faux-positifs [121].

Performance du dépistage avec le triple marqueur

Aucune étude prospective n'a examiné l'effet de la précision quant à la semaine de la grossesse sur l'augmentation du taux de détection. Wald et ses collègues ont analysé les variations hebdomadaires dans les niveaux sériques de marqueurs dans 2 113 grossesses non atteintes du SD et à partir de données antérieures de grossesses avec fœtus atteint [134]. Les résultats de cette étude montrent que l'utilisation de l'échographie pour préciser l'âge de la gestation augmente le taux de détection de 58 % à 67 % (avec un taux de faux-positifs de 5 %) et réduit le taux de faux-positifs de 5,8 % à 3,1 % (avec un taux de détection de 60 %). La valeur prédictive positive, c'est-à-dire la probabilité d'avoir un fœtus atteint du SD lorsque le résultat du test est positif, varie entre 1,5 % et 1,9 %. Ces résultats sont résumés au tableau 4.

Par ailleurs, le tableau 5 présente la performance du triple marqueur selon différents seuils de risque. Les auteurs mentionnent que ces résultats s'appliquent seulement dans les cas où l'échographie est pratiquée avant l'estimation du risque par dépistage sérique [134]. L'échographie appliquée aux femmes considérées à haut risque suite au dépistage mène à une augmentation des faux-négatifs, à cause du reclassement de quelques résultats positifs comme étant négatifs après correction de la date. Pour cette raison, quelques programmes de dépistage peuvent adopter une politique de non-reclassement des résultats positifs, sauf si l'échographie montre une différence très prononcée de l'âge de la gestation.

Tableau 4 : Taux de détection (TD), taux de faux-positifs (FP) et valeur prédictive positive (VPP) associés au triple marqueur, selon la méthode d'estimation de l'âge gestationnel

Age gestationnel estimé par la date			Age gestationnel estimé par échographie		
TD (%)	FP (%)	VPP (%)	TD (%)	FP (%)	VPP (%)
60	**5,8**	1,5	**60**	3,1	1,7
58	**5,0**	1,6	**67**	5,0	1,9

Tableau 5 : Taux de détection (TD), taux de faux-positifs (FP) et valeur prédictive positive (VPP) du triple marqueur selon différents seuils de risque, la méthode d'estimation de l'âge gestationnel et après ajustement pour le poids de la mère

Seuil de risque	Âge gestationnel estimé par					
	Date			Échographie		
	TD (%)	FP (%)	VPP (%)	TD (%)	FP (%)	VPP (%)
1 sur 150	49	2,8	2,3	58	2,6	2,9
1 sur 200	54	4,0	1,8	62	3,6	2,3
1 sur 250	**59**	**5,2**	**1,5**	**66**	**4,6**	**1,9**
1 sur 300	62	6,4	1,3	69	5,5	1,6
1 sur 350	**65**	**7,6**	**1,1**	**71**	**6,5**	**1,4**

Les taux de détection et de faux-positifs peuvent être présentés comme des taux spécifiques pour chaque âge ou comme des taux globaux, c'est-à-dire des taux moyens pour toutes les femmes, sans égard à leur âge.

Avec un seuil de risque de 1 sur 250, le taux de détection varie entre 40 % chez les femmes de 20 ans à presque 90 % à l'âge de 40 ans, mais le taux de faux-positifs augmente proportionnellement de 2,5 % à 36 %. En considérant seulement deux catégories d'âge, le taux moyen de détection est de 48 % pour le groupe de moins de 35 ans et de 87 % pour les 35 ans et plus [53]. Les résultats sont résumés au tableau 6.

Dans une récente méta-analyse combinant les données de 16 études prospectives publiées sur le dépistage du SD au deuxième trimestre de la grossesse, Palomaki et ses collègues présentent une approche standardisée pour l'évaluation de la performance du dépistage [102]. Onze des 16 études concernaient le triple marqueur (AFP, hCG et uE3). Les taux de détection variaient d'une étude à l'autre et les auteurs ont suggéré un certain nombre de facteurs qui réduisent la fiabilité en surestimant le taux de détection. Ces facteurs sont, entre autres, le fait de ne pas considérer le taux de perte fœtale spontanée de fœtus atteints du SD entre le deuxième trimestre et le terme, ainsi que l'évaluation partielle des cas de naissances vivantes atteintes du SD et non dépistées. D'autres facteurs contribuent à la variabilité entre les études, comme le nombre restreint de cas de SD dans chaque étude en raison de la faible incidence, l'utilisation de seuils de risque différents, les variations dans la distribution d'âge entre les différentes populations étudiées et l'utilisation de combinaisons différentes de marqueurs. Après avoir standardisé pour ces facteurs et combiné les résultats des 11 études ayant utilisé

Tableau 6 : Taux de détection (TD) et taux de faux-positifs (FP) du triple marqueur selon l'âge maternel et avec un seuil de risque de 1 sur 250*

Âge de la mère	Seuil de risque	TD (%)	FP (%)
20 ans	1 sur 250	40	2,5
40 ans	1 sur 250	90	36
Moins de 35 ans	1 sur 250	48	3,7
35 ans et +	1 sur 250	87	23
Population en général	1 sur 250	63	5,4

* Ces résultats ont été calculés selon la distribution d'âge de la population des États-Unis en 1987.

Tableau 7 : Caractéristiques des études et résultats de la méta-analyse de 11 études publiée par Palomaki et coll., 1996 [102]

Caractéristiques des études			
Nombre d'études	11		
Marqueurs utilisés	Triple test : AFP, uE3, hCG		
Années de publication	1992-1995		
Origine des études	5 études américaines 6 études européennes		
Âge des mères	9 études incluent toutes les femmes 1 étude inclut les moins de 35 ans 1 étude inclut les 30 ans et plus		
Seuil de risque	Entre 1 sur 200 et 1 sur 380		
Taux de détection	Entre 34 % et 88 %		
Taux de participation à l'amniocentèse	Entre 70 % et 97 %		
Résultat de la méta-analyse			
Taux de détection (%)	57	64	69
Faux-positifs (%)	3	5	7

le triple marqueur (AFP, hCG et uE3), les auteurs en sont arrivés à un taux global de détection estimé à 64 %, pour un taux initial de faux-positifs de 5 % [102]. Les caractéristiques des études et les résultats de la méta-analyse sont résumés au tableau 7.

Une autre méta-analyse récente combinant les résultats de 31 études concernant plusieurs combinaisons de trois marqueurs évalue le taux de détection à 64 % (IC 95 % : 59-68 %) et la spécificité à 94 % (IC 95 % : 93-95 %). La méta-analyse des études qui ont examiné le taux de détection du triple marqueur incluant l'AFP, l'hCG (intacte ou totale) et l'uE3 montre une sensibilité de 64 % (IC 95 % : 59-69 %) et une spécificité de 92 % (IC 95 % : 90-94 %) [44].

Tableau 8 : Taux de détection des différentes combinaisons de deux marqueurs combinés à l'âge de la mère, selon le seuil de risque et le taux de faux-positifs

Combinaison de marqueurs	Âge gestationnel estimé par					
	Date			Échographie		
	TD (%)	FP (%)	Seuil de risque	TD (%)	FP (%)	Seuil de risque
AFP, β-hCG	46	3,3	1 sur 200	51	3,5	1 sur 200
	53	4,7	1 sur 250	57	4,8	1 sur 250
	58	6,0	1 sur 300	61	5,8	1 sur 300
AFP, hCG	52	4,3	1 sur 200	57	4,4	1 sur 200
	57	5,7	1 sur 250	61	5,7	1 sur 250
	60	7,0	1 sur 300	64	6,9	1 sur 300
AFP, uE3	39	3,6	1 sur 200	50	4,0	1 sur 200
	45	5,1	1 sur 250	54	5,3	1 sur 250
	49	6,6	1 sur 300	58	6,6	1 sur 300

Tiré de Wald et coll., 1997 [141]

Par ailleurs, les résultats obtenus lors de l'évaluation des résultats obtenus pendant les deux premières années du Programme ontarien de dépistage sérique maternel, indiquent un taux de détection de 66 %. Le programme utilise un seuil de risque de 1 sur 384 et rapporte un taux de faux-positifs de 6 % [98].

3.2.1.2 Autres combinaisons de marqueurs sériques pour le 2ème trimestre

Plusieurs études ont examiné la performance des différentes combinaisons des marqueurs sériques et celle-ci varie selon le seuil de risque et le taux de faux-positifs choisis. Le tableau 8 résume les principaux résultats présentés par Wald et ses coll. [141].

Une méta-analyse combinant les résultats de 14 études ayant examiné le taux de détection avec l'AFP et la fraction beta-hCG montre une sensibilité de 62 % (IC 95 % : 56-67 %) et une spécificité de 95 % (IC 95 % : 94-96 %). La combinaison de ces deux marqueurs est celle qui présente les meilleurs résultats en terme de sensibilité et de spécificité [44].

Peu d'études ont évalué la performance d'une variante du triple marqueur, le test de quadruple-marqueur, incluant par exemple AFP, uE3, fraction libre α-hCG et β-hCG [137]. Dans une étude cas-témoin sur 75 grossesses atteintes du SD, Wald et ses collègues ont trouvé que le dosage de ce quadruple marqueur augmente le taux de détection du triple test (AFP, uE3 et hCG totale) de 59 % à 63 % (une augmentation de 6 %) avec 5 % de résultats faussement positifs; à un taux de détection constant de 60 % et en estimant l'âge gestationnel par échographie, le taux de faux-positifs est diminué d'un tiers passant de 3 % à 2 % [137]. Ces résultats devront être confirmés lors d'études prospectives. D'autres combinaisons de quatre marqueurs sont possibles, certaines d'entre elles incluant le dosage d'inhibine A. Le tableau 9 résume les résultats présentés par Wald et coll. [141], ajustés selon le poids de la mère.

Tableau 9 : Taux de détection (TD) et taux de faux-positifs (FP) des différentes combinaisons de quatre marqueurs combinés à l'âge de la mère, selon le seuil de risque et selon la méthode d'estimation de l'âge gestationnel

Combinaison de marqueurs	Âge gestationnel estimé par					
	Date			Échographie		
	TD (%)	FP (%)	Seuil de risque	TD (%)	FP (%)	Seuil de risque
AFP, uE3, α-hCG, β-hCG	59	3,2	1 sur 200	66	2,9	1 sur 200
	63	4,1	1 sur 250	69	3,7	1 sur 250
	66	5,1	1 sur 300	71	4,5	1 sur 300
AFP, uE3, hCG, inhibine A	64	3,9	1 sur 200	72	3,5	1 sur 200
	67	5,0	1 sur 250	75	4,4	1 sur 250
	70	6,0	1 sur 300	77	5,2	1 sur 300
AFP, uE3, hCG, α-hCG	58	3,6	1 sur 200	67	3,5	1 sur 200
	62	4,7	1 sur 250	70	4,4	1 sur 250
	65	5,7	1 sur 300	72	5,3	1 sur 300

Tiré de Wald et coll., 1997 [141]

3.2.1.3 Nouveaux développements dans le dépistage du 2ème trimestre

Plusieurs produits dérivés du placenta augmenteraient dans le sérum maternel durant le 2ème trimestre dans les cas de SD, incluant le lactogène placentaire humain, la protéine de Schwangerschaft (SP ou PAPP-C *Pregnancy Associated Plasma Protein*), l'inhibine et la progestérone [69]. De ceux là, l'inhibine est le marqueur le plus prometteur, pouvant devenir une alternative ou un marqueur additionnel lors du dépistage du 2ème trimestre. Des études récentes suggèrent qu'une forme particulière de l'inhibine, l'inhibine dimérique A, peut avoir une performance comparable à celle du hCG et qu'en combinaison avec le triple marqueur, elle peut augmenter le taux de détection de façon significative [141, 146]. Des études prospectives sont nécessaires afin de confirmer cette performance dans une application à large échelle.

Plusieurs groupes d'étude ont examiné la relation entre la concentration d'inhibine A et le SD en employant des techniques nouvelles d'immunoessai, spécifiques à l'inhibine A. Bien que l'inhibine totale et l'inhibine A augmentent dans les cas de SD, il semblerait que cette dernière permet une plus grande discrimination des grossesses atteintes [73]. Cinq études cas-témoin publiées rapportent des taux d'inhibine A de 1,59 MM à 2,6 MM dans les cas de SD et en combinant les résultats des cinq études (n=195) on obtient un taux moyen de 1,95 MM [1, 32, 73, 136, 145]. Par ailleurs, Wald et ses collègues n'ont pas trouvé de corrélation entre le taux d'inhibine A et l'âge maternel [136]. Dans les cas de grossesses atteintes de trisomie 18, les niveaux d'inhibine A sont équivalents à ceux de grossesses normales, ce qui indique donc que ce test ne contribuerait pas à la détection de cette anomalie [1].

Dans une étude cas-témoin basée sur l'analyse des échantillons sériques de 77 grossesses atteintes du SD, Wald et ses collègues ont estimé le taux

Tableau 10 : Taux de détection (en %) du dépistage du 2ème trimestre à l'aide de l'inhibine A, seule ou combinée, à un taux de faux-positifs de 5 %

Combinaison d'inhibine avec d'autres marqueurs	Taux de détection (%) avec âge gestationnel estimé par	
	Date	Échographie
Inhibine A seule	44	44
Inhibine A + AFP, hCG totale	67	70
AFP, hCG totale	*54*	*58*
Inhibine A + AFP, hCG totale, uE3	70	77
AFP, hCG totale, uE3	*59*	*67*
Inhibine A + AFP, hCG totale, uE3, α-hCG	73	79
AFP, hCG totale, uE3, α-hCG	*63*	*70*

Les taux de détection des ces marqueurs combinés sans l'inhibine A sont présentés en italique, aux fins de la comparaison.

de détection de l'inhibine A seule ou combinée aux tests déjà existants [136]. Les résultats sont présentés au tableau 10.

Ces taux de détection ont été estimés sans correction pour le poids maternel. Si la semaine de gestation est calculée par échographie, les taux de détection sont 6 % à 8 % plus élevés sauf pour l'inhibine A seule. Aitken et ses collègues ont noté que les concentrations d'inhibine A changent très peu entre la 15ème et la 18ème semaine de gestation, moment où le diagnostic du 2ème trimestre est effectué; il s'en suit que la précision dans le calcul de la semaine de gestation aurait beaucoup moins d'impact sur le risque estimé avec l'inhibine A qu'avec les autres marqueurs [1].

3.2.1.4 Dépistage sérique au 1er trimestre

La disponibilité de l'amniocentèse au 1er trimestre et de la biopsie choriale a amené la recherche de marqueurs sériques fiables entre la 8ème et 12ème semaines, qui ne sont pas les mêmes que ceux disponibles pour le dépistage entre la 15ème et la 18ème semaine.

Plusieurs marqueurs ont été évalués lors du 1er trimestre de la grossesse, incluant l'AFP, l'uE3, l'hCG et ses sous-unités, la *pregnancy-associated plasma protein A* (PAPP-A), la phosphatase alcaline placentaire, l'antigène cancer 125, la glycoprotéine β-1 spécifique à la grossesse, l'inhibine dimérique A, la progestérone et la protéine placentaire 14 [82, 142]. De ceux-là, la fraction β-hCG et la PAPP-A ont montré les meilleurs résultats pour leur utilisation au 1er trimestre. La concentration médiane de β-hCG au 1er trimestre est significativement plus élevée dans les cas de grossesses atteintes du SD (1,73 MM, calcul basé sur 10 études comprenant 192 cas), et la concentration médiane de PAPP-A est significativement plus basse (0,38 MM, calcul basé sur 12 études comprenant 251 cas) [140].

Une étude de cohorte prospective récente sur 10 160 femmes enceintes, entre la 9ème et la 13ème semaines de grossesse, rapporte un taux de détection (IC à 95 %) de 33 % (11-55 %), 50 % (27-73 %), 44 % (11-67 %) et 67 % (45-89 %) avec l'âge maternel seulement, combiné avec la fraction β-hCG, avec la PAPP-A, ou avec les deux, respectivement, et en fixant à 10 % le taux

de faux-positifs [46]. Le taux de détection obtenu dans cette étude exclut les interruptions spontanées de la grossesse avant le 2ème trimestre. Les résultats d'une étude cas-témoin, sur 77 cas de SD chez des femmes ayant subi une biopsie du chorion à cause de leur âge avancé, confirment la performance de la fraction β-hCG et de la PAPP-A. Le taux de détection avec ces deux marqueurs et l'âge maternel est de 63 % (5,5 % de résultats faux-positifs et un seuil de 1 sur 300) [138]. Ces résultats suggèrent que le dépistage du 1er trimestre est moins performant que celui du 2ème, puisque le taux de détection pour ce groupe d'âge peut être de 87 %. Toutefois, les résultats ne peuvent pas être comparés au dépistage du 2ème trimestre sans ajustement pour les pertes fœtales spontanées puisque 55 % des grossesses atteintes sont interrompues de façon spontanée entre la 10ème semaine et le terme [40, 83].

Wald et ses collègues ont également considéré la possibilité que, pour des raisons inconnues, les grossesses qui se terminent spontanément aient des résultats positifs plus souvent que les autres [138]. Cette hypothèse devrait faire l'objet d'études prospectives [142]. Le taux élevé d'avortements et de pertes fœtales spontanés dans les cas de SD fait qu'une grande proportion des cas identifiés au dépistage du 1er trimestre n'arrivent pas à terme. Les femmes enceintes se trouvent ainsi face à la décision d'interrompre volontairement une grossesse qui ne serait pas arrivée à terme de toute façon [71]. Aucune donnée n'est disponible pour évaluer l'impact psychologique subi par la femme enceinte mise devant un tel choix.

Le dépistage au 1er trimestre soulève d'autres questionnements, par exemple le moment de la grossesse où les femmes consultent pour la première fois et la disponibilité de tests diagnostiques. Le diagnostic précoce permet l'interruption de la grossesse à un stade précoce du développement mais il comporte un risque augmenté d'avortement suite aux procédures diagnostiques effractives. L'amniocentèse du 1er trimestre (entre la 11ème et la 12ème semaine) a révélé des risques potentiels élevés, incluant un risque de perte fœtale, de pied bot, de perte de liquide amniotique et de problèmes reliés à la culture cellulaire pour le caryotype [21]. Par ailleurs, la biopsie du chorion n'est pas vraiment utilisée au Québec et elle comporte un taux de complications supérieur à l'amniocentèse du 2ème trimestre.

Le dépistage sérique au 1er trimestre ne permet pas de détecter les malformations du tube neural. Dans le cas où l'on procède au dépistage sérique plutôt qu'à l'échographie pour les malformations du tube neural, il est nécessaire de procéder à un deuxième dépistage en mesurant l'AFP lors du 2ème trimestre.

3.2.2 Dépistage par échographie

La technique de l'échographie est décrite à l'annexe B. Il n'y pas d'image propre au diagnostic du SD et plusieurs changements structurels typiques ont lieu à un stade avancé de la grossesse [78, 97]. Les signes d'appel échographiques les plus prometteurs se basent sur des variations subtiles dans la taille des structures fœtales, telles que l'épaisseur du pli de la nuque et la longueur des os longs. D'autres signes d'appel sont moins spécifiques et plus tardifs tels que le double halo gastrique (possibilité de sténose pylorique) et les kystes des plexus choroïdes au cerveau.

Le dépistage par échographie est envisagé selon deux approches. D'une part la mesure du pli de la nuque combiné aux marqueurs sériques lors du 1er trimestre de la grossesse et, d'autre part, le dépistage lors du 2ème trimestre basé sur la détection d'anomalies cardiaques, la translucidité du pli de la nuque et le raccourcissement des os des membres. Cette dernière approche nécessite une grande expertise et l'accès à des équipements de pointe [11, 127, 128].

Des études sur la performance de la mesure de la translucidité nucale lors du dépistage au 1er trimestre ont rapporté une forte association entre l'épaisseur du pli nucal (plus que 3 à 4 mm) évalué entre la 10ème et la 13ème semaine de grossesse et le risque du SD. L'étendue de cette association n'est pas claire, plusieurs études ne rapportant pas la mesure obtenue de l'augmentation de l'épaisseur du pli nucal ou la semaine de la gestation où l'examen a eu lieu [70]. D'autres auteurs soulignent les difficultés techniques à reproduire les mesures obtenues [110]. Le taux de détection des malformations par dépistage échographique semble associé au temps alloué à l'examen, à la standardisation de procédures ainsi qu'à l'expertise des professionnels [74].

La première étude prospective d'envergure sur le dépistage basé sur l'âge de la mère et la mesure de la translucidité nucale, rapporte un taux de détection de 85 % avec 4,5 % de résultats faussement positifs [94]. D'autres auteurs ont obtenu des résultats similaires [103] ou nettement inférieurs [54, 70, 140]. Récemment, une étude multicentrique, prospective, sur 83 000 grossesses entre 10 et 14 semaines de gestation, a calculé un taux de détection de 85 % avec 11 % de résultats faussement positifs [95, 96]. Selon l'opinion d'autres chercheurs, l'ajustement pour l'avortement spontané et autres variables importantes ramènerait le taux de détection à 58 % [50]. La même constatation a été faite lors d'une étude réalisée sur 96 127 grossesses en utilisant l'âge maternel et la translucidité du pli de la nuque entre la 10ème et la 14ème semaines de gestation. Le taux de détection obtenu est de 82 % avec 8,3 % des faux-positifs, mais il est de 60 % après ajustement pour les pertes fœtales spontanées [51, 119].

La controverse au sujet de la performance du dépistage du SD par échographie persiste. Mais le fait que quelques études font état d'une bonne performance suggère la nécessité de nouvelles études bien structurées pour le confirmer [12]. La performance de la translucidité nucale indépendamment ou conjointement avec des marqueurs sériques pourrait apporter des options intéressantes pour le dépistage du 1er trimestre [17, 18].

3.2.3 Conclusion sur le dépistage prénatal

Le dépistage prénatal est destiné à identifier les femmes enceintes à risque élevé d'avoir un enfant atteint du SD. Dans un deuxième temps, et en utilisant des méthodes diagnostiques, on peut confirmer avec certitude chez ces femmes à risque élevé la présence d'un fœtus atteint du SD. Le dépistage peut être réalisé au 1er ou au 2ème trimestre.

Le dépistage au 1er trimestre à l'aide de marqueurs sériques et de l'échographie montre des résultats intéressants, avec des taux de détection qui peuvent atteindre 80 % et un taux de faux-positifs de 5 % en combinant la translucidité nucale, le dosage de β-hCG et PAPP-A et l'âge de la mère. Toutefois, la plupart des études montrent des taux comparables à ceux du 2ème trimestre. Bien que le dépistage au 1er trimestre offre la possibilité d'un diagnostic plus hâtif, les techniques de diagnostic lors du 1er trimestre présentent plus de risque pour la mère et le fœtus. Par ailleurs, le dosage de l'AFP lors du 1er trimestre ne permet pas le dépistage des malformations du tube neural. Finalement, sachant qu'environ un quart des grossesses dont le fœtus est atteint du SD se terminent spontanément entre la 10ème et la 15ème semaine, le nombre d'amniocentèses et d'IVG deviendrait inutilement élevé.

Le dépistage au 2ème trimestre peut se faire par des marqueurs sériques ou par échographie. Plusieurs marqueurs et plusieurs combinaisons d'entre eux ont été étudiés. Le dosage de trois marqueurs (AFP, hCG et uE3) constitue la technique connue comme le triple marqueur. Selon

les nombreuses évaluations de l'efficacité du dépistage effectué au moyen de cette technique, on attribue en général à cette technique un taux de détection global de 65 % avec 5 % de faux-positifs, en considérant un seuil de risque entre 1 sur 250 et 1 sur 380. Ce test, largement étudié, est celui adopté dans la plupart des programmes de dépistage avec ses variations, soit la mesure de l'hCG totale, intacte ou ses deux sous-unités α et β. Quant à l'échographie, elle peut ou bien accompagner les tests sériques dans le but de confirmer l'âge de la gestation ou bien également servir comme technique de dépistage. Pour pouvoir utiliser l'échographie comme technique de dépistage, que ce soit au 1er ou au 2ème trimestre, il faut disposer d'équipements sophistiqués et de personnel entraîné ainsi que d'une standardisation des signes d'appel échographiques.

De nouveaux marqueurs sériques sont à l'étude; bien que certains tels que l'inhibine A et la PAPP-A soient très prometteurs, tous nécessitent une validation avant que leur usage ne soit recommandé.

3.3 DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Le diagnostic prénatal du SD se réalise par l'analyse du caryotype des cellules fœtales obtenues par l'amniocentèse ou la biopsie choriale. Une description de ces techniques apparaît à l'annexe B. Le diagnostic prénatal peut s'adresser à un groupe de femmes enceintes à risque élevé étant donné leur âge au moment de l'accouchement ou à celles identifiées comme étant à risque élevé après application de l'une ou l'autre des techniques de dépistage décrites précédemment.

3.3.1 Amniocentèse du 2ème trimestre

L'amniocentèse, développée vers le milieu des années 60, permet l'obtention de cellules cutanées fœtales desquamées destinées au diagnostic définitif du SD et autres anomalies chromosomiques. Les cellules fœtales obtenues sont cultivées et manipulées dans le but de produire un caryotype, c'est-à-dire une carte complète des chromosomes. L'échographie simultanée est essentielle lors du prélèvement. L'amniocentèse est devenue une procédure standard pour le diagnostic prénatal au 2ème trimestre et son application au 1er trimestre est en phase expérimentale.

L'amniocentèse permet également le diagnostic d'autres aneuploïdies associées à l'âge de la mère, telles que la trisomie 13, ainsi que des anomalies liées aux chromosomes sexuels (47 XXX, 47 XYY, 47 XXY et la monosomie X). L'utilisation de l'échographie lors de l'amniocentèse permet également de détecter d'autres anomalies fœtales [97, 132].

La sensibilité et la spécificité de l'amniocentèse pour le SD dépassent 99 %. Cette donnée a été confirmée lors d'un essai randomisé au début des 1980 comprenant 2 239 femmes à faible risque qui ont eu une amniocentèse [122]. Tous les cas de SD ont été détectés (4 cas, soit 0,17 % des amniocentèses). Le *US Preventive Services Task Force* a révisé tous les essais cliniques sur l'amniocentèse et il ne rapporte aucun cas de résultat faussement positif [123]. Le Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique rapporte qu'environ 1 % des amniocentèses dans trois essais randomisés ont dû être répétées à cause de problèmes de qualité de l'échantillon [39]. Malgré l'excellente fiabilité de l'amniocentèse et des tests associés, des erreurs peuvent toujours survenir. Une enquête nationale américaine du début des années 1980 rapporte des erreurs de diagnostic dans 0,11 % à 0,22 % des cas, dues à la culture des cellules maternelles plutôt que fœtales, par contamination lors de la ponction [49].

Les risques maternels associés à la procédure incluent l'infection et la perte du liquide amniotique. L'amnionite, une complication grave mais rare (1 sur 1000), peut conduire à la perte du

fœtus, mais avec un traitement antibiotique adéquat, elle ne représente pas un danger pour la mère [42]. Elias et coll. ne rapportent aucun cas d'hémorragie ni de lésion intra-abdominale après 20 000 amniocentèses pratiquées pendant 20 ans [42]. Les complications mineures sont plus fréquentes. Dans 2 % à 5 % des cas, on observe une perte légère du liquide amniotique, des contractions utérines et de la douleur abdominale [39, 42]. La perte de liquide amniotique peut persister et provoquer éventuellement la perte fœtale.

En ce qui concerne le fœtus, le risque de perte fœtale après amniocentèse n'est pas connu avec certitude mais on l'évalue à une valeur située entre 0,5 % à 1 %. Une telle évaluation a été réalisée au Danemark entre 1982 et 1984 dans un essai randomisé comparant l'amniocentèse à l'échographie chez 4 600 femmes enceintes à faible risque (moins de 35 ans et aucun facteur de risque de SD) [122]. Le taux de perte fœtale spontanée après la 16ème semaine (date à laquelle on procède généralement à l'amniocentèse) a ainsi été estimé à 1,7 % dans le groupe à l'étude et à 0,7 % dans le groupe témoin, c'est-à-dire 1 % de plus après amniocentèse (l'excédent étant de 0,8 % pour la grossesse au complet). La plupart des pertes fœtales après amniocentèse ont eu lieu dans les trois semaines qui suivent la procédure. Les auteurs notent que l'étude sous-estime l'effet de l'amniocentèse, puisqu'un 0,5 % additionnel des grossesses ont été interrompues suite à l'amniocentèse en raison des anomalies détectées. Il est généralement accepté que les fœtus atteints ont plus de chance de décès intra-utérins si on ne procède pas à une IVG, ce qui augmenterait le taux de perte fœtale spontanée après amniocentèse.

Les autres risques pour le fœtus lors de l'amniocentèse sont la blessure par ponction, l'infection et possiblement l'isoimmunisation [123]. On cite également le syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né, rapporté dans l'étude danoise [122] avec un taux de détresse respiratoire ou pneumonie du nouveau-né après amniocentèse de 1,8 % comparativement à 0,8 % dans le groupe témoin.

3.3.2 Amniocentèse du 1er trimestre

Au milieu des années 1980 les médecins ont commencé à effectuer l'amniocentèse au 1er trimestre, comme alternative possible à la biopsie du chorion pour le diagnostic prénatal précoce. Techniquement la procédure est identique à celle pratiquée au 2ème trimestre. La difficulté avant la 13ème semaine provient de la faible quantité de liquide amniotique disponible dans la cavité utérine, ce qui augmente le risque de blessure fœtale. Dans une étude réalisée sur des données en provenance d'une base de données génétiques, on a comparé chaque femme ayant eu une amniocentèse précoce (11 à 14 semaines de gestation) à deux femmes ayant eu l'amniocentèse au 2ème trimestre (16 à 19 semaines de gestation) [19]. Les mêmes trois médecins ont réalisé toutes les amniocentèses. Dans le groupe d'amniocentèse précoce, il y a eu 9 cas (2,9 %) de perte de liquide amniotique et 6 cas (1,9 %) de saignement vaginal comparativement à 0,2 % pour ces deux complications dans les cas d'amniocentèse du 2ème trimestre. Il y a eu 7 cas (2,2 %) de perte fœtale dans le groupe d'amniocentèse précoce et 1 cas (0,2 %) lors d'amniocentèses du 2ème trimestre. Quatre des sept cas de perte fœtale dans le groupe d'amniocentèse précoce se sont produits chez des femmes présentant des complications immédiates relatives à l'amniocentèse. La seule femme ayant eu une perte fœtale après amniocentèse du 2ème trimestre ne présentait aucune complication suite à la procédure.

Une étude pancanadienne, multicentrique et randomisée, auprès de 4 374 femmes enceintes, apporte les données les plus récentes sur la comparaison entre l'amniocentèse du 1er et celle du 2ème trimestre. Les résultats de cette étude montrent une augmentation significative de perte fœtale lors de l'amniocentèse du 1er trimestre

versus celle du 2ème trimestre (7,64 % versus 5,92 %; différence 1,72 %, IC 95 % : 2,98 %, p=0,012), une augmentation significative de pied bot (*talipes equinovarus*) (1,3 % versus 0,1 %, p=0,0001) ainsi qu'une augmentation significative de perte du liquide amniotique (3,5 % versus 1,7 %, p=0,0007) [21].

La seule étude randomisée ayant comparé l'amniocentèse précoce à la biopsie du chorion montre un taux de perte fœtale spontanée significativement plus élevé après amniocentèse précoce (5,9 % versus 1,2 %) [93]. Dans une autre étude, non randomisée, on rapporte 3,6 % de perte fœtale après amniocentèse précoce comparativement à 2,0 % après biopsie du chorion [116]. À la différence des résultats de Brumfield et ses collègues, dans cette dernière étude aucune perte fœtale n'était associée à des complications immédiatement après la procédure.

Quant à la possibilité d'obtenir des meilleurs résultats lors du caryotype obtenu après amniocentèse précoce comparativement à la biopsie du chorion, deux études rapportent des taux équivalents d'échec de moins de 1 % [116] ou une meilleure performance de l'amniocentèse avec un taux de répétition de la procédure de 3,4 % versus 6,2 % pour la biopsie du chorion [115].

3.3.3 Biopsie du chorion

La biopsie du chorion, développée à la fin des années 1960, consiste à prélever des fragments de tissu chorionique placentaire pour obtenir des cellules viables qui seront mises en culture en vue d'une analyse cytogénétique [84]. Elle a l'avantage de permettre le diagnostic prénatal au 1er trimestre, bien qu'elle ne permette pas le diagnostic des malformations du tube neural. Le Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique a revu six séries de cas incluant en tout quelque 6 500 femmes [39]. Plus de 99 % des femmes à risque élevé de SD ont eu un diagnostic prénatal exact, mais dans 5 % des cas il a fallu recourir à une amniocentèse à cause des résultats non concluants de la biopsie du chorion.

Les échantillons en provenance d'une biopsie du chorion comportent en effet deux problèmes : 1) il y a plus de risque de contamination par des cellules maternelles et 2) dans 1 % des cas, on détecte des mosaïques dues à des anomalies cytogénétiques propres au tissu placentaire mais qui ne sont pas nécessairement reliées à des anomalies fœtales. Or, le fait de procéder à une amniocentèse après une biopsie du chorion augmente le risque de perte fœtale et crée une anxiété supplémentaire chez les parents entre les tests. Les femmes peuvent décider d'interrompre la grossesse avant le résultat de l'amniocentèse, même si elles ont le temps de le faire après. La répétition d'une amniocentèse, par contre, laisse beaucoup moins de temps pour cette décision.

Les risques pour la mère sont les mêmes que ceux décrits pour l'amniocentèse, soit la perte de liquide amniotique, l'hémorragie, l'infection et les lésions intra-abdominales [39, 42]. Trois essais randomisés ont estimé le risque de perte fœtale spontanée après biopsie du chorion en comparaison avec l'amniocentèse, chez des femmes à risque élevé de SD soit à cause de leur âge ou de leurs antécédents. Dans chacune des études le taux de perte fœtale spontanée, avant la 28ème semaine de gestation, était supérieur avec la biopsie du chorion, l'écart variant entre 1,7 % et 2,9 %. Le meilleur estimé disponible provient de deux études, une canadienne et une européenne, donnant un rapport de cotes statistiquement significatif de 1,32 (IC à 95 % : 1,11-1,57) [39]. Une analyse du registre des biopsies du chorion de l'OMS, comprenant 138 966 grossesses en 1994, rapporte un taux de perte fœtale spontanée après biopsie entre 2 % et 3 % parmi les 63 centres participants, avec un taux moyen de 2,48 % [72]. Les taux les plus bas se retrouvent dans les centres avec le plus grand nombre de biopsies.

La perte fœtale a été évaluée dans trois essais randomisés comparant la biopsie du chorion par voie transcervicale et par voie transabdominale. Deux d'entre eux, incluant plus de 5 000 femmes, n'ont pas trouvé de différences entre les deux groupes [15, 64]. Le troisième, réalisé sur 2 882 femmes au Danemark, a trouvé un risque de perte fœtale significativement plus faible dans les cas de biopsie transabdominale, soit 3,7 % versus 7,7 % [118]. Une analyse rétrospective faite dans un seul centre américain rapporte également un taux de perte fœtale plus élevé pour la biopsie par voie transcervicale mais souligne l'amélioration des résultats des deux techniques avec le temps [28]. La pratique de la biopsie transcervicale a débuté dans ce centre en 1984, et celle de la transabdominale quatre ans plus tard. À cette époque, le risque d'avortement était plus grand lors des procédures transabdominales, mais cinq ans plus tard, le risque avait diminué de moitié en faveur des biopsies transabdominales. Toutefois, cette étude n'était pas randomisée et pourrait être sujette à un biais de sélection, entre autres. Par contre, elle ajoute des arguments en faveur de la théorie voulant que la technique transcervicale comporte plus de risques de perte fœtale que celle par voie abdominale, cette dernière étant en outre plus rapide et moins incommodante pour les femmes [15, 118].

Le plus grand problème que pose la biopsie du chorion est l'augmentation des malformations de membres fœtaux. Cette association a été mise en évidence par deux des trois études cas-témoin basées sur des registres et par d'autres études de série de cas, mais n'a pas été démontrée par des études randomisées ni de cohorte. Une analyse du registre de l'OMS a porté sur l'incidence de malformations des membres [72]. Sur 138 996 grossesses, on trouve une incidence des malformations des membres de 5,7 par 10 000, en incluant les malformations mineures au niveau des ongles, et 5,2 par 10 000 en les excluant. D'autres études sur des populations entières et dans lesquelles on ne tenait pas compte d'une biopsie précédente, rapportent une incidence de 4,8 à 5,97 par 10 000. Bien que, globalement, la différence ne semble pas grande, le taux de malformations des membres suivant la biopsie du chorion est plus élevé dans quelques centres, lesquels montrent également un taux plus élevé de perte fœtale, conséquence probable du manque d'expérience et d'une qualité technique moindre. Toutefois, l'absence d'essais randomisés à grande échelle empêche de confirmer ces résultats. Enfin, il est également intéressant de mentionner qu'il pourrait y avoir une association inverse entre le risque et l'âge de la grossesse au moment de la biopsie.

3.4 NOUVELLES TECHNOLOGIES

3.4.1 Cellules fœtales dans le sang maternel

Depuis les années 1970, les chercheurs ont essayé de mettre au point une technique d'identification de cellules fœtales dans le sang maternel afin d'y réaliser des tests génétiques sur l'ADN fœtal. Quelques méthodes sont disponibles actuellement et cette technologie pourrait, dans les années à venir, concurrencer l'amniocentèse et la biopsie du chorion ou même les remplacer (Annexe B). Son principal avantage réside en l'obtention des cellules fœtales, principalement des érythrocytes nucléés, par une technique non effractive (prélèvement de sang maternel à partir d'une veine périphérique), qui ne nécessite aucune expérience particulière de la part de l'opérateur, évitant ainsi tous les risques pour la mère et pour le fœtus. On estime qu'il y a un érythrocyte nucléé fœtal par 10^7 à 10^8 cellules sanguines maternelles [106, 117]. Par contre, avec ce type de cellules prélevées, il s'avère impossible d'obtenir le caryotype fœtal et il faut donc recourir à d'autres moyens coûteux pour détecter les anomalies chromosomiques. Les méthodes utilisées sont la PCR (*polymerase chain reaction*) et l'hybridation in situ par fluorescence (FISH), techniques déjà utilisées en cytogénétique. Il est impossible, à l'heure actuelle, de prévoir le moment et les conditions de

diffusion de ce test [75] mais elles pourraient éventuellement remplacer les tests sériques.

3.4.2 Analyse de l'ADN à partir du liquide amniotique

L'analyse de l'ADN dans le liquide amniotique obtenu par amniocentèse par des méthodes de détection par fluorescence (PCR) permettrait le diagnostic du SD avec une efficacité équivalente au caryotype mais dans un délai très court, d'un jour approximativement. Dans une étude prospective récente sur 2139 échantillons de liquide amniotique, 99,6 % des échantillons ont été correctement classés et tous les cas de SD diagnostiqués ont été confirmés par analyse cytogénétique. La méthode peut identifier les cas de trisomie 21 ainsi que les translocations non équilibrées impliquant le chromosome 21, mais elle ne peut pas faire la différence entre les deux. Il s'agit d'une technique automatisée qui permet l'analyse de 36 à 96 échantillons en même temps [126]. Il est important de souligner que, pour un risque équivalent de perte fœtale liée à la ponction du liquide amniotique, l'analyse de l'ADN par PCR rend un service moindre comparativement à celui résultant du caryotype fœtal dans la mesure où seul le SD peut être identifié.

3.5 Risques associés aux interruptions volontaires de grossesse (IVG)

L'IVG est une procédure comportant un faible risque de problèmes sérieux. Elle serait responsable de 0,4 mort maternelle par 100 000 procédures. L'IVG comporte moins de risques de complications comme l'infection, l'hémorragie ou autres lésions, si l'interruption de la grossesse est pratiquée lors du 1er trimestre plutôt qu'au 2ème trimestre [39, 123]. Même si les complications sont plus fréquentes lors du 2ème trimestre, elles restent rares dans l'ensemble.

Une étude rétrospective, réalisée par entrevue semi-structurée, a étudié les effets psychologiques des IVG sur 48 femmes l'ayant subie au 2ème trimestre après diagnostic prénatal d'une malformation du tube neural ou anomalie chromosomique. Trente-sept des 48 femmes (77 %) ont vécu une réaction aiguë de deuil semblable à celle ressentie dans les cas de mortinaissance et de mortalité néonatale [77]. Une étude rétrospective a utilisé le même questionnaire d'entrevue sur 69 femmes au Royaume Uni, en 1989. Les résultats montrent que 55 femmes (80 %) ont eu une réaction aiguë de deuil et que dans 19 cas (28 %) la réaction a été qualifiée de sévère [41]. Une étude québécoise a comparé les réactions des parents après une IVG six mois après la procédure, chez un groupe expérimental de 76 femmes référées pour diagnostic prénatal à cause d'un risque élevé et un groupe témoin de 124 femmes chez qui le diagnostic d'une anomalie a été fait lors d'une échographie de routine. La réaction de deuil s'est avérée prolongée dans les deux groupes et 82 % des femmes ont manifesté vivre encore le deuil au moment de l'entrevue. Le sentiment de culpabilité s'est manifesté beaucoup plus souvent chez les parents du groupe témoin (73 % versus 29 %) chez qui le diagnostic était inattendu. Les parents dans les deux groupes auraient souhaité plus de temps pour prendre la décision d'interrompre la grossesse [37].

3.6 L'importance du conseil génétique

Le dépistage prénatal du SD permet d'estimer le niveau de risque d'avoir un enfant atteint et, dans le cas où le risque est considéré élevé, on peut avoir recours au diagnostic prénatal pour obtenir une réponse définitive. Les techniques de diagnostic prénatal présentent certains dangers pour la mère et le fœtus et, face au diagnostic d'un fœtus atteint du SD, la seule action préventive disponible demeure l'IVG. La décision de se soumettre à des tests de diagnostic prénatal met en présence deux risques différents, soit le risque d'avoir un enfant atteint du SD et le risque de perdre une grossesse non atteinte suite aux pro-

cédures diagnostiques. Dans ce contexte, si la mère ou le couple acceptent de participer au dépistage prénatal, ils doivent recevoir toute l'information nécessaire pour en comprendre les implications. Ce conseil génétique de première ligne pourrait être offert par des professionnels de la santé non spécialisés en génétique. Un conseil génétique plus spécialisé par des spécialistes en génétique ou des conseillers génétiques devrait aider les parents à interpréter le résultat du dépistage lorsqu'il indique un risque élevé et à décider de leur participation au diagnostic prénatal. Enfin, le conseiller génétique devrait soutenir les parents dans leur décision de poursuivre ou d'interrompre la grossesse et les informer des risques associés aux grossesses futures.

Un conseiller génétique est un professionnel de la santé chargé d'informer et conseiller les individus ou les familles à risque d'avoir des enfants atteints ou porteurs d'une anomalie génétique. Il doit faire tous les efforts nécessaires pour les aider à prendre la meilleure décision, sans être directif et en apportant tous les éléments utiles à une prise de décision éclairée dans chaque situation particulière. Deux universités au Canada offrent une formation en conseil génétique, l'une au Québec et l'autre en Colombie-Britannique. À l'heure actuelle, le Québec compte cinq conseillers génétiques qui pratiquent dans le système public de santé; l'un d'eux se consacre à plein temps au conseil prénatal alors que les autres sont plus ou moins impliqués dans cette activité. Ces chiffres n'incluent pas les conseillers en génétique du secteur privé ni ceux dans le domaine du cancer. Au Québec, le conseil génétique est généralement offert par les médecins et fait partie de la pratique obstétricale de routine. En Ontario, où un programme de dépistage maternel sérique du SD est en place depuis 1993, on compte actuellement un total de 34 conseillers génétiques. Quelque 10 conseillers en génétique se sont ajoutés depuis la mise en place du programme provincial du dépistage (selon des informations communiquées en juillet 1998 par le D[r] A. Duncan, directrice du laboratoire de cytogénétique de l'Hôpital de Montréal pour enfants). À titre indicatif, notons que 10 303 amniocentèses ont été pratiquées en Ontario en 1996 comparativement à 6 966 au Québec pour la même année [20].

4. SITUATION ACTUELLE DES PROGRAMMES DE DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC

Ce chapitre décrit brièvement les programmes de dépistage et de diagnostic du SD en place à l'heure actuelle au Canada, au Québec et ailleurs. Toutefois, les technologies du dépistage et du diagnostic prénatal évoluant très rapidement, ces informations peuvent être incomplètes et sont données à titre indicatif seulement.

4.1 Au Canada

Le diagnostic prénatal est disponible au Canada depuis la fin des années 1960. À cette époque, sa diffusion était limitée à certains hôpitaux universitaires et centres de recherche de quelques grandes villes canadiennes.

Les services de diagnostic prénatal sont offerts aux femmes canadiennes depuis environ 1973, année du début de la première étude canadienne destinée à évaluer l'innocuité et le degré d'exactitude de l'amniocentèse pour le diagnostic des anomalies chromosomiques. Les services se sont développés par la suite, avec les nouvelles connaissances et la disponibilité des nouvelles technologies. En 1993, la Commission royale sur les nouvelles techniques de reproduction a recensé 22 centres offrant des services de diagnostic prénatal au Canada [30, 57]. Le Collège canadien de généticiens médicaux (CCMG) inclut dans les indications cliniques du diagnostic prénatal cytogénétique l'âge maternel avancé, soit 35 ans et plus au moment de la naissance, ainsi que les cas où le dépistage sérique est positif lorsqu'un programme de dépistage maternel sérique provincial est en place [29].

4.2 Québec

Le diagnostic prénatal est offert, depuis 1976, aux femmes enceintes à risque élevé d'avoir un enfant atteint a) d'une anomalie chromosomique, selon l'histoire familiale ou obstétricale et dans les cas où la mère est âgée de 35 ans ou plus au moment de l'accouchement; b) d'une maladie métabolique, selon l'histoire familiale ou le fait qu'un ou les deux parents sont des porteurs connus de la maladie; ou c) d'une malformation du tube neural, selon les antécédents familiaux ou obstétricaux [36].

Le service de diagnostic prénatal offert gratuitement au Québec est l'amniocentèse du deuxième trimestre basé sur l'âge avancé de la mère ou les antécédents familiaux ou obstétricaux. L'amniocentèse est disponible dans tous les centres hospitaliers dotés d'un service d'obstétrique, les échantillons du liquide amniotique pouvant être acheminés vers l'un des trois laboratoires spécialisés pour la culture des cellules fœtales et l'analyse cytogénétique et métabolique. Le dosage des marqueurs sériques maternels est encore restreint à des programmes de recherche en cours. Une clinique privée montréalaise offre des services de dépistage et de diagnostic génétiques.

Le taux d'orientation[4] des femmes de 35 ans et plus au diagnostic prénatal était de 64,5 % en 1990 et on estime que 95 % des femmes référées pour amniocentèse acceptent l'intervention [30]. Une étude québécoise réalisée dans la région du Lac-Saint-Jean sur 508 amniocentèses pratiquées durant une période de six ans (1984-1990) montre que l'indication la plus fréquente est l'âge avancé (62 %) et que, sur 14 résultats anormaux obtenus, dix cas se sont terminés par une IVG. Parmi les quatre autres cas, on retrouve trois translocations équilibrées sans interruption de la

[4] Le taux d'orientation représente la proportion des femmes enceintes avec indication clinique pour le diagnostic prénatal qui ont été effectivement référées par leur médecin aux services de diagnostic prénatal.

grossesse et un cas de mort intra-utérine suivi de perte fœtale spontanée [56].

4.3 Ontario

Le ministère de la Santé de l'Ontario a mis sur pied, en juillet 1993, un projet pilote visant à offrir à toutes les femmes enceintes de la province le dépistage sérique du SD à l'aide de la technique du triple marqueur [24]. Actuellement toutes les femmes enceintes ontariennes ont accès à un dépistage entre la 15ème et la 17ème semaine de grossesse et on estime que 50 % d'entre elles participent au dépistage. Des données préliminaires indiquaient un taux de détection de 73,5 % et un taux de faux-positifs de 9,5 % [45]. Dans le cas où le dépistage indique un risque élevé (plus grand que 1 sur 385), on offre à chaque femme une échographie destinée à confirmer la semaine de la grossesse et une entrevue de conseil génétique afin d'expliquer la signification d'un résultat positif et de permettre un choix éclairé parmi les options disponibles. Les derniers résultats publiés confirment (sur une période de deux ans) un taux de détection de 66 % avec 6 % de résultats faux-positifs [98].

Les tests sériques sont réalisés dans sept laboratoires identifiés à travers toute la province. Un comité spécialement désigné est responsable de la qualité et a établi des normes standardisées en termes de médianes, d'analyse et interprétation des résultats et présentation des rapports [121].

Une enquête auprès des médecins et des sages-femmes pratiquant des accouchements en Ontario révèle que presque tous les intervenants offrent le dépistage à leurs patientes mais que leur niveau de connaissance du test est plutôt bas. Par exemple, les répondants surestiment le taux de détection et sous-estiment le taux de faux-négatifs. Par ailleurs, si la moitié des répondants sont d'accord de continuer le programme comme tel, 29 % suggèrent des modifications et 22 % pensent qu'il est mieux de l'arrêter [24]. Une étude ontarienne récemment publiée suggère la nécessité d'améliorer la communication des résultats de tests. En effet, 7,6 % des 1177 femmes soumises au dépistage sérique n'étaient pas sûres des résultats au moment du suivi, c'est-à-dire à 24 semaines [48].

4.4 Colombie-Britannique

La Colombie-Britannique offre des tests prénataux cytogénétiques, à partir des cellules du liquide amniotique obtenu par amniocentèse ou des cellules prélevées du chorion, à toutes les femmes enceintes ayant 35 ans et plus au moment de l'accouchement ou 32 ans et plus si la grossesse est multiple. L'indication s'étend également à toute femme enceinte ayant eu un test de dosage sérique positif, à celles avec antécédents familiaux ou obstétricaux d'anomalie chromosomique et à celles présentant des signes d'appel échographiques d'anomalie compatible avec une anomalie chromosomique.

4.5 Manitoba

Le Manitoba a été la première province canadienne à offrir, depuis 1985, un programme provincial public de dépistage sérique prénatal à toutes les femmes enceintes, par la mesure de l'alpha-foetoprotéine (AFP) dans le sang maternel. Une amniocentèse est offerte à toutes les femmes enceintes dont le risque calculé est élevé (seuil de risque 1 sur 384). Les femmes de 35 ans et plus sont considérées automatiquement à risque. Une enquête menée en 1992 auprès des médecins généralistes et obstétriciens a révélé que seulement 38 % des répondants offraient le test à leur patientes après avoir obtenu leur consentement et 22 % le prescrivaient de routine à toutes les patientes [27]. Dr Bernie Chodirker, du Département de pédiatrie de l'Université de Manitoba, a confirmé ces données lors d'une communication personnelle en mars 1998, en ajoutant que le Manitoba étudie actuellement

l'ajout du triple marqueur à son programme de dépistage sérique.

4.6 France

En France, comme dans la plupart des pays européens, le diagnostic prénatal par amniocentèse est disponible depuis le milieu des années 1970. L'examen est remboursé depuis 1980 pour toutes les femmes enceintes âgées de 38 ans et plus au moment de l'accouchement, pour celles avec antécédents familiaux d'anomalie chromosomique, pour le diagnostic du sexe dans le cas d'anomalies liées au sexe et en présence de signes d'appel échographiques tels que des anomalies morphologiques du fœtus, un retard de la croissance intra-utérine et lorsque le liquide amniotique est en quantité anormale [8, 9]. En 1997, le remboursement a été accepté, pour une période probatoire de deux ans reconduite en 1999, pour les grossesses avec un risque égal ou supérieur à 1 sur 250 après dépistage sérique. Le dépistage sérique est encadré par la loi et est soumis à un contrôle de la qualité au niveau national; de plus, les trousses utilisées pour les dosages doivent avoir obtenu un agrément.

Le dépistage sérique a fait l'objet d'une étude pilote sur quelque 22 000 grossesses en 1990-1991, suite à quoi on a proposé au Ministère de la santé l'utilisation systématique des marqueurs sériques. Le nombre maximal de laboratoires agréés pour réaliser les tests a été fixé à 70 pour toute la France, pour quelque 700 000 naissances par année. En 1996, 30 % des grossesses ont été testées comparativement à 15 % en 1994 et on note que ce taux a augmenté considérablement au cours des deux dernières années. Les taux de participation au dépistage et d'acceptation de l'amniocentèse dans le cas de grossesses à risque seraient de 80 %. Lors d'un diagnostic de SD, 5 % des femmes décident de garder la grossesse. Ces informations ont été obtenues auprès de Ségolène Aymé, directrice du département de cartographie du génome humain à des fins de recherche clinique, SC11 INSERM, France, lors d'une communication personnelle en avril 1998.

4.7 Autres pays européens

Un programme national de dépistage maternel sérique est également disponible en Italie. Au Royaume-Uni, le dépistage prénatal est largement répandu, quoique la couverture ne soit pas universelle et que les services offerts varient d'une région à l'autre. Dans la majorité des cas, le dépistage est fait à partir du dosage de AFP et hCG associés à l'âge maternel alors que l'utilisation du triple marqueur et de l'AFP seul sont moins répandues [80]. Dans d'autres pays, tels que la Belgique, l'Espagne et la Finlande, le dépistage est disponible dans certaines régions seulement [76]. En Belgique, où des programmes de dépistage prénatal au niveau régional existent depuis 1991, les données de deux régions indiquent que le pourcentage de cas de SD diagnostiqués en prénatal est passé de 48 % en 1991 à 71 % en 1995 [125].

4.8 États-Unis

L'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (*ACOG*) publiait en 1985 des recommandations établissant que toutes les femmes enceintes devraient avoir accès au dépistage prénatal des malformations du tube neural par le dosage de l'AFP. En 1994, l'*ACOG* recommandait le dépistage maternel sérique du SD entre la 15ème et la 18ème semaine de gestation pour toutes les femmes enceintes de moins de 35 ans [3, 22]. Par ailleurs, l'*AAP/ACOG* recommande l'amniocentèse pour les femmes âgées de 35 ans et plus [2]; toutefois, si la femme désire éviter le risque de l'amniocentèse, elle aura accès au dépistage sérique mais ce dernier ne peut pas être recommandé comme alternative au diagnostic cytogénétique à 35 ans et plus. Une enquête américaine récente a révélé que les deux tiers des femmes enceintes ont participé au dépistage sérique maternel en 1995 et que le pourcentage ne cesse d'augmenter [100].

5. ENJEUX ÉTHIQUES

Le dépistage et le diagnostic prénataux du SD soulèvent des questions éthiques de plusieurs ordres pour les femmes enceintes ou les couples, les professionnels de la santé ainsi que pour la société et les pouvoirs publics.

5.1 LES FEMMES ENCEINTES OU LES COUPLES

Le dépistage et le diagnostic du SD n'offrent aucune solution thérapeutique et la seule action préventive possible pour les parents est l'interruption volontaire de la grossesse. La disponibilité de ces techniques place les femmes enceintes ou les couples devant des décisions difficiles qui doivent être prises dans des délais très courts et au milieu d'une grossesse, période chargée d'anxiété et d'émotivité [112]. Ils doivent donc d'abord décider de participer ou non au dépistage. Lorsque le dépistage indique un risque élevé, ils devront décider de participer au diagnostic, sachant que les techniques disponibles sont effractives et qu'elles comportent des risques pour la mère et l'enfant. Finalement, ils feront face au choix d'interrompre ou de poursuivre la grossesse lorsque le diagnostic du SD est confirmé.

La participation doit être **volontaire et éclairée**, basée sur le critère d'autonomie du choix des personnes et sur la compréhension préalable et adéquate de tous les enjeux entourant le dépistage et le diagnostic prénatal, ses bénéfices et ses conséquences. Il est toutefois difficile de définir quel est le niveau d'information suffisant pour permettre à un individu un choix « éclairé » [67]. Les parents doivent être informés des limites du dépistage et des complications associées au diagnostic. Ils doivent comprendre également que le résultat du dépistage exprime un risque et qu'il ne peut pas garantir que le fœtus est atteint ou non du SD. Dans plusieurs cas le dépistage indiquera un risque élevé alors que le fœtus n'est pas atteint et la femme enceinte sera exposée aux complications associées aux techniques de diagnostic. Par ailleurs, certains parents auront un enfant atteint du SD même si le résultat du dépistage indiquait un faible risque.

Une fois que le diagnostic du SD est confirmé, la décision doit porter sur la continuation ou l'interruption de la grossesse. Au Canada, la décision d'interrompre une grossesse n'est plus encadrée légalement depuis qu'en 1988, la Cour Suprême, dans l'arrêt Morgentaler, a invalidé les dispositions du Code criminel relatives à l'avortement. Aucun des projets de loi proposés depuis n'a été adopté. Dans un contexte où la personne s'oppose à l'avortement, le dépistage et le diagnostic prénataux peuvent constituer une façon d'anticiper l'anomalie et de permettre aux parents d'être mieux préparés au moment de la naissance.

5.2 LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

Les professionnels de la santé ont le devoir et l'obligation d'informer les femmes enceintes de la disponibilité des tests de dépistage. Les professionnels responsables du conseil génétique doivent informer sur les bénéfices, les limites et les conséquences du dépistage et du diagnostic de façon **objective et non directive** [90]. Le conseil génétique devrait permettre à la femme enceinte ou au couple, de décider leur participation au dépistage après avoir reçu toutes les informations pertinentes concernant le syndrome de Down, le risque d'avoir un enfant atteint et les risques et les limites associés aux techniques de dépistage et diagnostic. Le conseil devrait inclure les dimensions sociales de la vie d'une personne atteinte du SD [87].

L'accès universel au dépistage pourrait rendre routinière la prescription du dépistage et enfrein-

dre ainsi le principe d'autonomie; le dépistage perdrait ainsi son objectif d'offrir aux couples un choix éclairé et pourrait devenir une pratique eugénique ou avoir des répercussions pour ceux qui refuseraient de subir les tests [6, 30]. Toutefois, l'offre systématique du dépistage permettrait l'accès égalitaire du fait de l'asymétrie des savoirs selon la classe sociale.

5.3 La société et les pouvoirs publics

Même si l'on accepte la possibilité de l'avortement, le diagnostic prénatal fait face à d'autres enjeux éthiques, comme par exemple le débat sur la sélection des enfants à naître et à ne pas naître. Dans le cas du SD, le diagnostic d'une grossesse atteinte n'apporte aucune donnée quant à la gravité du cas, c'est-à-dire l'importance de la débilité mentale et la présence ou non des malformations organiques associées au SD. Par ailleurs, les procédures diagnostiques effractives impliquent également la possibilité de perte spontanée de fœtus non atteints.

Le choix d'un seuil d'âge ou de risque pour justifier la pratique du diagnostic, basé sur l'égalité entre le risque de donner naissance à un enfant atteint du SD et le risque de perte iatrogène d'un fœtus non atteint, exprime l'idée que pour toute femme enceinte ces deux événements sont équivalents [89]. De plus, le fait d'adopter un seuil de risque ou un seuil d'âge, autant pour la pratique du dépistage que du diagnostic, détermine implicitement qu'un certain nombre de cas ne seront pas détectés ou diagnostiqués.

La décision de rendre accessibles les tests de dépistage prénatal du SD revient aux pouvoirs publics et elle devrait s'accompagner de la volonté d'offrir tous les services jugés nécessaires et d'en assurer la qualité. Vu l'importance du conseil génétique, une attention particulière devrait être portée sur la formation des professionnels et sur les ressources allouées à ce volet dans la pratique clinique.

Chaque cas évité représente un allègement du fardeau économique pour la communauté, notamment au niveau des services de santé et d'éducation spécialisée requis par les enfants atteints. Mais l'identification des fœtus atteints d'une maladie congénitale et le recours à l'avortement font craindre un renforcement des préjugés envers les personnes handicapées et de l'image du fardeau que représente la personne atteinte pour la société en général, pour la famille et pour la personne elle-même. Le dépistage prénatal ne devrait pas se traduire par un déplacement des ressources et une diminution des services de prise en charge des personnes atteintes de la maladie ou du soutien que la famille devrait recevoir [87].

6. STRATÉGIE DE DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC

6.1 JUSTIFICATION DES APPROCHES RETENUES

La présente étude cherche à comparer et évaluer les différentes approches de dépistage et diagnostic du SD dans le but d'offrir aux femmes enceintes l'information la plus complète possible sur les techniques disponibles et de dégager les options les plus adéquates du point de vue de leur coût-efficacité, sans remettre en question la pertinence du principe de dépistage. Nous n'évaluons pas le coût négatif qui représente la perte d'un fœtus normal à cause du diagnostic prénatal, ni les coûts sociaux, principalement des services de santé et d'éducation spécialisée, engendrés par la prise en charge des personnes atteintes du SD.

Le dépistage du 2ème trimestre, basé sur les marqueurs sériques, est la seule option pratique de dépistage maternel sérique disponible actuellement. Les marqueurs sériques du 2ème trimestre (AFP, hCG (totale, intacte ou ses sous-unités α et β) et uE3) constituent la combinaison la plus valide et la plus utilisée déjà à travers le monde. Il est possible que le taux de détection puisse être amélioré avec l'ajout d'un quatrième marqueur ou avec le dosage additionnel de l'inhibine A.

Par ailleurs, il ne semble pas y avoir consensus dans la littérature scientifique à propos de l'utilité des marqueurs du 1er trimestre ni sur l'utilisation de l'échographie seule pour le dépistage prénatal du SD. Bien que les résultats soient prometteurs, l'utilisation de l'échographie aux fins du dépistage implique la disponibilité d'équipements sophistiqués, plus de temps ainsi que des coûts supplémentaires associés à la technique elle-même et à l'acquisition d'expertise des utilisateurs. Toutefois, il est important de considérer des stratégies de dépistage flexibles qui puissent être facilement adaptées aux changements dans les techniques de dépistage et de diagnostic.

La biopsie du chorion au 1er trimestre et l'amniocentèse au 2ème trimestre sont des techniques diagnostiques largement acceptées, mais la biopsie du chorion présente des risques plus importants que l'amniocentèse du 2ème trimestre et sa diffusion au Québec est limitée. L'amniocentèse au 1er trimestre n'a pas prouvé son innocuité et, à l'heure actuelle, ne peut pas être considérée comme une alternative. Par ailleurs, si le diagnostic doit suivre l'évaluation du risque avec le dosage de marqueurs sériques du 2ème trimestre, le seul recours disponible reste l'amniocentèse au 2ème trimestre.

Les différentes approches de dépistage et diagnostic doivent être dégagées sur la base des considérations suivantes :

1. Les femmes enceintes devraient-elles toutes avoir accès au dépistage prénatal au moyen des marqueurs sériques ?
2. Les femmes au-dessus d'un certain âge devraient-elles avoir accès à une procédure diagnostique (amniocentèse ou biopsie du chorion) sans dépistage sérique préalable et si oui, à quel âge doit-on établir le seuil ?
3. L'échographie doit-elle être utilisée systématiquement pour estimer l'âge de la gestation, chez toutes les femmes, avant de procéder aux dosages sériques, ou seulement pour celles à risque modéré ou élevé après combinaison des résultats des marqueurs sériques et de l'âge maternel ?

Certaines décisions sur la combinaison des services à offrir sont confrontées à des considérations économiques. La question de l'échographie illustre bien cette situation. La prescription

d'échographies multiples de routine durant les 2ème et 3ème trimestres de la grossesse, chez les femmes à faible risque obstétrical et en absence d'indication clinique, n'est pas recommandée puisqu'il n'y a pas de preuve que cette pratique contribue à améliorer les résultats de santé [5]. Mais ni le groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique ni son homologue américain n'ont examiné les bénéfices de l'échographie par rapport à l'amélioration de la performance du dépistage prénatal sérique, et en considérant les coûts associés. L'échographie est une procédure sans risque et, dans le cas particulier du dépistage du SD, la décision repose sur les bénéfices obtenus par rapport aux coûts ajoutés, en dehors de tout autre bénéfice attribué à l'échographie.

La décision de référer une femme enceinte pour une amniocentèse ou une biopsie du chorion doit tenir compte du risque d'avortement spontané ou de perte fœtale et de complication associé à ces procédures. Cela implique une comparaison entre le risque d'avoir un enfant atteint du SD et celui de perdre un fœtus non atteint. Dans la littérature et dans la pratique, le choix d'un seuil de risque pour définir le « risque élevé » n'est pas fixe mais varie entre 1 sur 200 et 1 sur 380 [102], selon la performance de la méthode de dosage utilisée, la distribution d'âge des femmes enceintes dans la population et l'impact sur l'offre des services diagnostiques dans une région donnée [47]. Wald et coll. soulignent l'impact du seuil de risque choisi dans l'analyse économique [141]. En effet, à mesure qu'on diminue le seuil de risque, on obtient un meilleur taux de détection mais on augmente le coût total du dépistage en raison de l'augmentation du nombre de faux-positifs et du nombre d'amniocentèses.

Y a-t-il lieu de modifier la pratique actuelle d'offrir une amniocentèse à toutes les femmes de 35 ans et plus au moment de l'accouchement, pratique développée et instaurée avant l'arrivée du dépistage par le dosage de marqueurs sériques ? La réponse à cette question exige une analyse qui doit considérer le taux de détection et de faux-positifs, la perte iatrogène des fœtus non atteints et les coûts associés.

L'analyse des différentes approches de dépistage et de diagnostic du SD a été réalisée en considérant d'abord la situation actuelle, c'est-à-dire l'amniocentèse offerte aux femmes âgées de 35 ans et plus au moment de l'accouchement. Cette approche et les autres proposées, dont certaines sont en vigueur ailleurs, sont présentées au tableau 11.

D'autres approches pourraient être envisagées, comme le TS offert seulement après différents seuils d'âge, par exemple 30 ans; mais, dans ce cas, il faudrait justifier le choix du seuil d'âge.

6.2 Efficacité des approches

Contrairement à l'analyse coûts-bénéfices, l'analyse coût-efficacité retenue dans la présente étude évite la difficulté de mesurer la valeur monétaire du bénéfice obtenu. L'indicateur d'efficacité est le cas diagnostiqué. Bien qu'il soit possible d'évaluer les bénéfices en termes de coûts évités au niveau du système de santé, du système d'éducation et au niveau familial pour chaque naissance évitée, ce calcul ferait abstraction des aspects positifs de la vie d'un individu atteint du SD, sur lui-même, sur la famille et sur la société en général ainsi que des aspects relatifs à la souffrance des parents des enfants atteints de la maladie. Par ailleurs, l'analyse coûts-bénéfices, menée selon l'approche des coûts évités, ignore les bénéfices en termes de réassurance et de bien-être, qu'un examen négatif peut apporter aux futurs parents ainsi que les conséquences associées aux résultats faussement négatifs [89].

Tableau 11 : Approches de dépistage et de diagnostic du syndrome de Down retenues pour l'analyse coût-efficacité

Approche	Description	Abréviation
1	Amniocentèse si 35 ans et + au moment de la naissance (système actuel au Québec)	Amnio 35 +
2	TS universel, amniocentèse si risque élevé après le test sérique	TS universel
3	TS si moins de 35 ans; TS ou amniocentèse si 35 ans et + (système actuel en Ontario)	TS universel Amnio 35 +
4	TS si moins de 35 ans; amniocentèse si 35 ans et +	TS <35 Amnio 35 +
5	TS si moins de 37 ans; TS ou amniocentèse si 37 ans et +	TS universel Amnio 37 +
6	TS si moins de 37 ans; amniocentèse si 37 ans et +	TS <37 Amnio 37 +

TS= test sérique
Amnio= amniocentèse

Nous utilisons dans cette analyse la perspective du système public de santé. Nous considérons ainsi les coûts associés aux techniques de dépistage et de diagnostic et au conseil génétique sans tenir compte des coûts ni des avantages pour les familles ni pour la société en général, de l'offre du dépistage prénatal du SD [81]. L'efficacité du dépistage prénatal est la capacité d'identifier les fœtus atteints tandis que les coûts sont définis par les coûts directs associés au dépistage et au diagnostic du SD. Le rapport coût-efficacité (rapport C/E) représente donc le coût associé au diagnostic de chaque cas de SD. La perte iatrogène des fœtus non atteints sera considérée mais l'analyse ne tiendra pas compte des coûts associés à cette complication ni des coûts attribuables au choix d'interrompre ou non la grossesse après un diagnostic positif. Outre les coûts totaux et par cas diagnostiqué, nous calculons pour chacune des approches le nombre d'amniocentèses et le ratio de perte fœtale iatrogène par cas de SD diagnostiqué. Le tableau 12 résume les paramètres utilisés dans l'analyse avec les estimations de base et les variations considérées dans les analyses de sensibilité.

L'annexe D présente en détail le calcul des paramètres de base et des estimations utilisées dans l'analyse de sensibilité concernant l'incidence du syndrome de Down dans la population québécoise ainsi que l'efficacité du dépistage et du diagnostic. Le taux de détection et le nombre de cas diagnostiqués tiennent compte du taux de 23 % de perte fœtale spontanée des fœtus atteints du SD entre le 2ème trimestre et le terme.

6.3 COÛT DES COMPOSANTES DES DIFFÉRENTES APPROCHES

Tous les coûts directs associés aux procédures de dépistage et de diagnostic sont considérés. Le détail des calculs et la source de ces coûts sont présentés à l'Annexe E. Le tableau 13 résume les coûts considérés dans le scénario de base ainsi que l'intervalle de probabilité utilisé dans les analyses de sensibilité.

Tableau 12 : Paramètres utilisés dans l'analyse coût-efficacité : estimations de base et variations des paramètres du dépistage et du diagnostic prénatal du syndrome de Down

	Moins de 35 ans	35 ans et plus	Toutes	Réf.
Nombre de naissances prévues au Québec en 2000	65 906	9 096	75 002	Annexe A
Cas de SD attendus à la naissance, selon l'âge de la mère	65	46	111	Annexe A
Taux de détection	48%*	87%*	65% (59-69)**	[44, 53, 102, 121, 141]
Taux de faux-positifs	3,7%*	23%*	8% (6-10)**	
Taux de participation au dépistage	55%	55%	55% (50-60)	[27, 121]
Taux actuel de participation à l'amniocentèse (stratégie 1)* **		60 %		[20]
Taux estimé de participation à l'amniocentèse	89%	80%	85% (80-90)	[121]
Perte fœtale iatrogène	0,5%	0,5%	0,5% (1%)	[122]

* Pour un seuil de risque de 1 sur 250 et avec l'âge gestationnel estimé par la date

** Pour un seuil de risque de 1 sur 385 et avec l'âge gestationnel confirmée par échographie

*** Le taux de participation considéré dans la stratégie 1, c'est-à-dire la situation actuelle au Québec, est de 60%. En effet, le taux d'orientation au service de diagnostic génétique serait de 64,5 % et 89 % de toutes les femmes référées pour amniocentèse accepteraient de passer le test.

Les paramètres en **gras** seront soumis à une analyse de sensibilité, en utilisant les valeurs estimées indiqués entre parenthèses.

Tableau 13 : Coûts utilisés dans le scénario de base avec délimitation de leur intervalle de probabilité pour les fins de l'analyse de sensibilité

	Coût (intervalle de probabilité)	Réf.
Visite prénatale	12,00 $	[109]
Visite médicale	29,30 $	[109]
Conseil génétique	77,40 $ (38,70 $ - 116,10 $)	[108]
Test sérique	26,16 $ (20,00 $ - 60,00 $)	Annexe E
Échographie obstétricale	25,00 $ (20,00 $ - 60,00 $)	Annexe E
Amniocentèse	468,28 $ (400,00 $ - 500,00 $)	Annexe E

6.4 ANALYSE DES COÛTS ET DE L'EFFICACITÉ DES APPROCHES RETENUES

Nous avons analysé les coûts et l'efficacité du dépistage et diagnostic du SD en fonction des approches présentées au tableau 11. Elles représentent les modalités que nous avons jugées les plus adéquates. Toutefois, on pourrait les modifier ou en ajouter d'autres. Les données sur les naissances correspondent aux projections des naissances au Québec pour l'an 2000 [62] et les résultats présentés s'appliquent exclusivement à cette année précise. Il est à noter que la courbe de naissances selon l'âge de la mère se déplace

Tableau 14 : Résultats détaillés de l'analyse coût-efficacité pour chacune des approches retenues,

selon les paramètres estimés dans le scénario de base

	1 Amnio 35 +	2 TS universel	3 TS universel Amnio 35 +	4 TS <35 Amnio 35 +	5 TS universel Amnio 37 +	6 TS <37 Amnio 37 +
Nbre de tests sériques	0	41 251	41 251	36 248	41 251	38 774
Nbre d'échographies	0	3 345	3 345	2 926	3 345	3 134
Nbre d'amniocentèses	5 458	2 843	6 323	10 219	4 566	6 491
Coût des tests sériques	0	1 079 129 $	1 079 129 $	948 256 $	1 079 129 $	1 014 340 $
Coût échographies	0	83 631 $	83 631 $	73 155 $	83 631 $	78 340 $
Coût amniocentèse	2 555 685 $	1 331 529 $	2 960 779 $	4 785 292 $	2 138 094 $	3 039 665 $
Coût conseil génétique	159 908 $	258 921 $	528 213 $	824 914 $	392 235 $	538 795 $
Coût total par année	2 715 593 $	2 753 210 $	4 651 751 $	6 631 616 $	3 693 088 $	4 671 139 $
Coût / cas diagnostiqué	**97 965 $**	**81 713 $**	**90 562 $**	**112 544 $**	**79 664 $**	**90 218 $**
Amniocentèses / cas diagnostiqué	**197**	**84**	**123**	**173**	**98**	**125**
Cas SD diagnostiqués	**28**	**34**	**51**	**59**	**46**	**52**
Pertes fœtales iatrogènes	**27**	**14**	**32**	**51**	**23**	**32**
Perte fœtale / cas diagnostiqué	**0,98**	**0,42**	**0,62**	**0,87**	**0,49**	**0,63**

Amnio : amniocentèse
TS : test sérique
Note : Les nombres de cas de SD diagnostiqués et de pertes fœtales iatrogènes constituent des valeurs estimées : bien que ces nombres soient arrondis à l'unité près dans le tableau, les ratios calculés utilisent les valeurs estimées telles quelles.

lentement de façon telle que le nombre de naissances après 30 ans augmente d'année en année alors que le nombre total de naissances diminue progressivement (voir Annexe A).

6.4.1 Scénario de base

Les résultats obtenus lors du calcul des coûts et de l'efficacité des approches retenues, en appliquant les paramètres de base présentés aux tableaux 12 et 13 sont résumés au tableau 14.

L'approche 1 (amnio 35 +) représente la pratique actuelle au Québec. Le dépistage est basé sur l'âge maternel et l'amniocentèse est offerte aux femmes enceintes qui auront 35 ans et plus au moment de la naissance. Dans ces conditions et compte tenu du taux actuel de participation des femmes au diagnostic soit 60%, 5 458 amniocentèses pourraient être pratiquées en l'an 2 000 au Québec, pour diagnostiquer 28 cas de syndrome de Down (36 cas diagnostiqués lorsqu'on considère le risque au 2ème trimestre au lieu du risque à terme). Il faudra pratiquer 197 amniocentèses par cas diagnostiqué. Il y aura 27 cas de perte fœtale iatrogène, soit un ratio de perte fœtale / cas diagnostiqué égal à 0,98, c'est-à-dire qu'on aura presque autant de cas diagnostiqués que de pertes fœtales iatrogènes. Le coût par cas diagnostiqué sera de 97 965 $, en considérant des honoraires de 29,30 $ pour la visite de conseil génétique, soit le coût d'une visite médicale.

Dans le cas où des honoraires de 77,40 $ seraient payés pour le conseil génétique, l'impact total du coût de la visite serait de 422 418 $ au lieu de 159 908 $, le coût total par année reviendrait à 2 978 103 $ et le coût par cas diagnostiqué à 107 435 $, soit 9 470 $ de plus.

La deuxième approche (TS universel) considère la possibilité d'offrir le TS à toutes les femmes enceintes, sans égard à leur âge; l'amniocentèse ne serait offerte que dans le cas où le dépistage identifierait un risque élevé. Dans ces cas et en considérant les estimations de base, il serait possible de diagnostiquer 34 cas de SD en pratiquant 2 843 amniocentèses, soit 84 amniocentèses par cas diagnostiqué. Le nombre de pertes fœtales spontanées après amniocentèse serait nettement inférieur, soit 14 cas, ce qui représente un ratio cas diagnostiqués / perte fœtale iatrogène égal à 0,42. Le coût total par année est comparable à celui de l'approche 1 mais il coûterait 81 713 $ par cas diagnostiqué.

La troisième approche (TS universel, amnio 35 +) offre le TS à toutes les femmes âgées de moins de 35 ans et le choix entre le TS et l'amniocentèse pour celles âgées de 35 ans et plus. Cette modalité représente la situation actuelle du programme de dépistage maternel sérique en Ontario. Bien que le nombre d'amniocentèses pratiquées soit plus élevé que dans la situation actuelle au Québec, cette modalité permettrait le diagnostic de 51 cas de SD et provoquerait 32 cas de perte fœtale iatrogène. Si on décidait d'offrir le TS aux femmes de moins de 35 ans tout en gardant l'amniocentèse pour le groupe de 35 ans et plus, on obtiendrait les résultats présentés dans la quatrième approche (TS < 35, amnio 35 +). Le nombre d'amniocentèses et le coût du programme seraient deux fois plus élevés que ceux de l'approche actuelle, mais on doublerait également le nombre de cas diagnostiqués tout en gardant un ratio de perte fœtale iatrogène / cas diagnostiqué inférieur à 1.

À 37 ans, une femme enceinte a un risque de 1 sur 242 de donner naissance à un enfant atteint du SD. Plusieurs études considèrent 1 sur 250 comme étant le seuil à partir duquel le risque est considéré élevé. Les approches 5 (TS universel, amnio 37 +) et 6 (TS < 37, amnio 37 +) sont similaires aux approches 3 et 4 déjà décrites, mais l'âge seuil pour offrir le TS ou l'amniocentèse est 37 ans. Les deux approches présentent un coût total plus élevé que celui de la situation actuelle mais leur performance est meilleure. Le nombre de cas diagnostiqués atteint 46 ou 52 selon que le groupe de femmes de 37 ans et plus a ou non le choix du dépistage avec le TS.

La pratique d'une échographie permet de confirmer la date de la gestation et de diagnostiquer des grossesses multiples et certaines malformations. Dans le scénario de base, toutes les stratégies avec dépistage par TS tiennent compte d'une échographie de confirmation de la date après que le dépistage a décelé un risque élevé. Cette pratique prévaut en Ontario et est destinée à réduire le nombre de faux-positifs et en conséquence un certain nombre d'amniocentèses. Toutefois, la littérature scientifique fait référence au danger de reclassement des cas après un dépistage positif et souligne la faible influence de cette pratique sur l'efficacité du dépistage. Compte tenu que ce sujet ne fait pas consensus dans la pratique et dans la littérature, nous avons calculé un scénario qui inclut la pratique systématique de l'échographie avant le dépistage (taux de détection : 67 %; taux de faux-positifs : 5 %). Si ce scénario s'inscrit dans l'approche de TS universel, le nombre d'amniocentèse est réduit de 37 %, mais la réduction reste également importante pour les autres approches proposées. Il y aurait autant de cas de SD diagnostiqués avec moins de pertes fœtales iatrogènes et une augmentation du coût total entre 5 % et 13 % selon les différentes approches (tableau F.12, annexe F).

Le calcul du scénario de base avec des taux de détection et de faux-positifs différents pour les

Tableau 15 : Résultat de l'analyse de sensibilité faisant varier le taux de détection des marqueurs sériques et le taux de participation au dépistage et au diagnostic prénatals

	Nombre de cas SD diagnostiqués	Nombre de pertes fœtales iatrogènes	Coût par cas diagnostiqué (milliers $)	Coût total (millions $)
2 : TS universel				
Base (détection maximale et minimale)	34 (36, 31)	14 (18, 11)	82 (89, 76)	2,8 (3,2, 2,3)
Base (participation maximale et minimale)	34 (39, 29)	14 (16, 12)	82 (79, 84)	2,8 (3,1, 2,4)
3 : TS universel, amnio 35 +				
Base (détection maximale et minimale)	51 (53, 48)	32 (35, 28)	91 (95, 88)	4,7 (5,1, 4,2)
Base (participation maximale et minimale)	51 (56, 47)	32 (33, 30)	91 (88, 93)	4,7 (4,9, 4,4)
4 : TS < 35, amnio 35 +				
Base (détection maximale et minimale)	59 (60, 57)	51 (54, 48)	113 (116, 110)	6,6 (7,0, 6,3)
Base (participation maximale et minimale)	59 (64, 54)	51 (55, 47)	113 (112, 113)	6,6 (7,2, 6,1)
5 : TS universel, amnio 37 +				
Base (détection maximale et minimale)	46 (48, 43)	23 (26, 19)	80 (85, 76)	3,7 (4,1, 3,3)
Base (participation maximale et minimale)	46 (51, 42)	23 (25, 21)	80 (78, 81)	3,7 (4,0, 3,4)
6 : TS < 37, amnio 37 +				
Base (détection maximale et minimale)	52 (53, 50)	32 (36, 29)	90 (95, 86)	4,7 (5,1, 4,3)
Base (participation maximale et minimale)	52 (57, 47)	32 (36, 29)	90 (89, 91)	4,7 (5,1, 4,2)

femmes de moins de 35 ans et celles de 35 ans et plus (paramètres présentés au tableau 12) montre quelques cas diagnostiqués en moins mais une réduction du nombre de pertes fœtales iatrogènes variant entre 13 % et 21 % ainsi qu'une réduction allant de 3 % à 11 % du rapport C/E par rapport au scénario de base présenté au tableau 14.

Finalement, bien que toutes les modalités présentées montrent une efficacité supérieure à la situation actuelle quant au nombre de cas diagnostiqués, au nombre d'amniocentèses par cas diagnostiqué et au ratio perte fœtale iatrogène /cas diagnostiqué, un peu moins de la moitié des cas de SD attendus à la naissance sont diagnostiqués dans toutes les modalités proposées.

6.4.2 Analyse de sensibilité

6.4.2.1 Variations des paramètres d'efficacité

Cinq scénarios ont été calculés pour chacune des approches proposées, en considérant la variation des paramètres d'efficacité du dépistage (voir tableau 12):

a) taux de détection maximal du dépistage (69 %; 10 % faux-positifs)
b) taux de détection minimal du dépistage (59 %; 6 % faux-positifs)
c) taux de participation maximal au dépistage (60 %) et au diagnostic (90 %)
d) taux de participation minimal au dépistage (50 %) et au diagnostic (80 %)
e) taux de perte fœtale iatrogène égal à 1 %

Les résultats de l'analyse de sensibilité apparaissent au tableau 15.

Dans toutes les modalités analysées, le nombre de cas détectés est supérieur dans les scénarios de détection maximale du test sérique, mais l'augmentation conséquente du taux de faux-positifs conduit à un plus grand nombre d'amniocentèses avec plus de cas de perte fœtale iatrogène et des coûts plus élevés. La situation inverse est observée dans les scénarios de détection minimale. Par ailleurs, lorsqu'un plus grand nombre des femmes enceintes participent au dépistage et au diagnostic, on obtient un nombre de

cas diagnostiqués supérieur à celui obtenu en augmentant le taux de détection du test sérique. Le coût total est plus élevé lorsque la participation est plus grande, bien que le coût par cas détecté soit moindre, vu le plus grand nombre de cas diagnostiqués. L'efficacité du dépistage du SD en termes de cas diagnostiqués et de ratio perte fœtale iatrogène par cas diagnostiqué est avantageuse dans toutes les modalités analysées par rapport à la situation actuelle. Toutefois, le nombre de pertes fœtales iatrogènes est plus élevé dans trois des approches présentées comparativement à la situation actuelle. Rappelons que tous les scénarios calculés considèrent un taux de 0,5 % de perte fœtale iatrogène, c'est-à-dire provoqué par l'amniocentèse. Si ce taux est porté à 1 %, on fait doubler le nombre de cas non atteints du SD qui seront avortés suite à la procédure. Cette considération s'applique également à la situation actuelle.

Nous avons calculé deux scénarios supplémentaires afin d'évaluer la possibilité que les meilleures ou pires estimations de chaque paramètre soient présentes en même temps, en considérant les coûts du scénario de base et un taux de perte fœtale iatrogène de 0,5 %. Ces résultats suggèrent que dans les meilleures conditions (meilleur taux de détection et meilleure participation au dépistage et au diagnostic) ainsi que dans le cas peu probable où tous les paramètres auraient leur valeur la plus basse, toutes les stratégies proposées représentent une option plus avantageuse que celle disponible actuellement (voir le tableau F.6, annexe F).

Les tableaux détaillés présentant les résultats de l'analyse de sensibilité pour chacune des approches apparaissent à l'Annexe F.

6.4.2.2 Variations des coûts des interventions

Six scénarios ont été calculés faisant varier les coûts des interventions associées au dépistage et au diagnostic, à savoir :

a) variation du coût de la visite de conseil génétique, soit une heure et demie (116,10 $), une demi-heure (38,70 $) ou une visite médicale au lieu du conseil génétique (29,30 $);

b) variation du coût du TS, soit un coût maximal de 60 $ ou un coût minimal de 20 $;

c) variation du coût de l'échographie, soit un coût maximal de 50 $ ou un coût minimal de 20 $;

d) variation du coût de l'amniocentèse, soit un coût maximal de 500 $ ou un coût minimal de 400 $;

e) coût maximal de toutes les interventions;

f) coût minimal de toutes les interventions.

L'analyse de sensibilité tient compte des paramètres d'efficacité du dépistage et du diagnostic correspondant au scénario de base. Les résultats obtenus sont résumés au tableau 16.

Le coût total maximal et le rapport C/E le plus élevé correspondent, dans toutes les approches analysées, au scénario considérant un coût maximal pour le test sérique. Le coût total minimal et le plus faible rapport C/E correspondent au scénario qui tient compte d'un moindre coût pour l'amniocentèse, sauf dans la deuxième approche où c'est le coût du test sérique qui détermine le scénario de moindre coût. Dans la situation peu probable où tous les coûts correspondraient à la valeur maximale estimée, le coût total du dépistage et du diagnostic pourrait varier entre 4,5 millions $ (TS universel) et 8,7 millions $ (TS < 35, amnio 35 +). Le coût par cas de SD diagnostiqué (rapport C/E) serait de 133 137 $ et 147 600 $ respectivement dans ces mêmes approches. À l'opposé, dans le scénario également peu probable où tous les coûts sont calculés selon leur estimation la plus basse, le coût total pourrait varier entre 2,1 millions $ (TS universel) et 5,2 millions $ (TS < 35, amnio 35 +). Le rapport C/E estimé serait de 63 137 $ et 87 965 $ dans ces deux mêmes approches (voir le tableau F.11, annexe F).

Tableau 16 : Variation du coût total et du rapport coût-efficacité (coût par cas diagnostiqué) dans les différentes approches proposées (scénarios a, b, c, d)

Approche	Coût total (en millions $)			Rapport C/E (en milliers $)			Variation (%)*	
	Base	Max	Min	Base	Max	Min	Max	Min
2 : TS universel	2,8	4,1	2,5	82	123	74	+51	-9
3 : TS universel, amnio 35 +	4,7	6,0	4,2	91	118	82	+30	-9
4 : TS < 35, amnio 35 +	6,6	7,9	5,9	113	133	101	+18	-11
5 : TS universel, amnio 37 +	3,7	5,1	3,4	80	110	73	+38	-8
6 : TS < 37, amnio 37 +	4,7	6,0	4,2	90	116	82	+28	-9

* Variation entre le scénario calculé et le scénario de base, exprimée en %

Les tableaux détaillés de l'analyse de sensibilité faisant varier les coûts des différents paramètres apparaissent à l'annexe F.

6.5 Discussion des résultats

L'analyse précédente nous a permis de considérer diverses modalités de dépistage et du diagnostic prénatal et d'évaluer l'impact de chaque approche sur le nombre de cas de SD diagnostiqués, sur le nombre de cas de perte fœtale iatrogène, sur le rapport coût-efficacité que nous avons défini comme étant le coût par cas de SD diagnostiqué, et sur le coût total du programme. Nous avons comparé les résultats de différentes approches au programme de diagnostic prénatal existant au Québec à l'heure actuelle.

Les résultats obtenus suggèrent que le programme actuel offrant une amniocentèse aux femmes âgées de 35 ans et plus au moment de la naissance est relativement coûteux et peu performant. Toutes les approches évaluées auraient une plus grande efficacité, en détectant plus de cas et avec un ratio perte fœtale iatrogène / cas diagnostiqué plus avantageux. Les approches présentées impliquent un coût total annuel plus élevé que la situation actuelle mais le coût par cas est généralement plus faible étant donné la meilleure performance quant au nombre de cas diagnostiqués.

Les modalités qui offrent un meilleur taux de détection entraînent également une augmentation du nombre d'amniocentèse et en conséquence un plus grand nombre de cas de perte fœtale iatrogène. L'accessibilité au test sérique pour toutes les femmes enceintes sans égard à leur âge (approche 2: TS universel et amniocentèse seulement dans les cas de risque élevé) semble offrir un bon taux de détection avec le moindre impact sur les effets iatrogènes du dépistage. Le nombre absolu de pertes fœtales iatrogènes est le plus bas (14 cas) ainsi que le ratio perte fœtale / cas diagnostiqué (0,42). Une approche similaire constitue l'une des options présentées dans une analyse décisionnelle publiée récemment [114]. Le taux de détection pour cette approche a été estimé à 44 % dans le scénario de base comparativement à 31 % (34 cas sur 111) dans la présente étude. Cette différence pourrait être due aux différences dans les estimés des paramètres utilisés notamment le taux de participation au dépistage qui était de 80 %. En effet, si plus de femmes enceintes participent au dépistage, il s'ensuit une augmentation du nombre de cas détectés, une augmentation du coût total et une réduction du coût par cas diagnostiqué.

En postulant un taux de participation de 100 % au dépistage et au diagnostic, nous avons obtenu dans l'approche 2 un taux de détection de 65 %

(72 cas sur 111) avec 8 % de résultats faux-positifs comparativement à un taux de détection de 54 % (60 sur 111) et 12 % de résultats faux-positifs dans l'approche 1. Ces résultats sont comparables à ceux rapportés par Seror et Costet qui soulignent de plus l'importance des valeurs concernant le SD et la perte d'une grossesse dans la prise de décision [113]. Indépendamment de son efficacité en termes de cas diagnostiqués et de perte fœtale iatrogène, cette modalité implique la perte des acquis actuels, c'est-à-dire l'accessibilité à l'amniocentèse pour les femmes de 35 ans et plus sans dépistage préalable.

Ces acquis seraient conservés dans une approche offrant le test sérique à toutes les femmes mais l'amniocentèse sans dépistage préalable aux femmes de 35 ans et plus qui le souhaitent (approche 3: TS universel, amnio 35+). Cette approche représente un coût total plus élevé par rapport à la situation actuelle, une augmentation de l'ordre de 43 %. Toutefois, vu la performance améliorée, le rapport coût-efficacité serait 18 % inférieur à celui de la situation actuelle. Presque la moitié des cas de SD attendus (51/111) seraient diagnostiqués avec un ratio de perte fœtale /cas diagnostiqué de 0,62.

La même approche mais avec un seuil d'âge à 37 ans pour le choix de l'amniocentèse ou du test sérique (approche 5) présente des résultats comparables à l'antérieure (approche 4) avec moins d'amniocentèses pratiquées, moins de perte fœtale iatrogène et un coût inférieur. Cette approche est à considérer, bien qu'elle soit à l'encontre de la pratique courante au Québec en retardant de deux ans l'âge auquel les femmes enceintes seraient éligibles à l'amniocentèse sans dépistage préalable.
La variation du coût du TS est celle pour laquelle l'impact sur les coûts est plus important. Nous avons calculé un coût maximal de 60 $ qui pourrait s'avérer trop élevé. Toutefois, il tient compte de l'opinion des professionnels québécois et constitue un estimé probable puisque le coût initial du TS au début du programme ontarien était de 86 $. Le fait de pratiquer une échographie à toutes les femmes participant au dépistage et avant le test sérique augmente de 5 % à 13 % le coût total du programme comparativement au scénario de base. L'échographie améliore également l'efficacité du dépistage. Toutefois, il faudra pratiquer entre 36 000 et 41 000 échographies alors qu'il s'en fait 3 000 dans le scénario de base.

L'analyse précédente montre qu'il y a des avantages à offrir le TS à toutes les femmes enceintes en termes de performance du diagnostic et de coût-efficacité. Le choix d'une approche ou l'autre ne peut pas faire abstraction des considérations éthiques qui entourent le dépistage et le diagnostic du SD. L'introduction du dépistage par marqueurs sériques permet le diagnostic prénatal d'un plus grand nombre des cas de SD mais chaque approche mène à la perte de fœtus non atteints suite à l'amniocentèse. Les trois approches offrant le TS universel ne semblent pas avoir un impact majeur sur le coût total du dépistage et leur rapport coût-efficacité se révèle avantageux par rapport à la situation actuelle. La meilleure approche devrait être celle qui rend disponible le dépistage à l'aide de tests sériques à toutes les femmes enceintes, qui maximise le taux de détection et minimise les pertes fœtales iatrogènes, qui permet une participation volontaire des femmes et leur choix éclairé et qui préserve les acquis, notamment, au Québec, le droit à l'amniocentèse à partir de 35 ans.

7. ORGANISATION D'UNE STRATÉGIE DE DÉPISTAGE DU SYNDROME DE DOWN AU QUÉBEC

Cette section vise à souligner quelques points importants en regard de la disponibilité et de l'organisation de ressources dans le cas où on voudrait rendre accessible le dépistage du SD au Québec. L'expérience ontarienne pourrait contribuer à faciliter l'organisation et la gestion des services entourant le dépistage. L'Ontario a mis sur place un comité de coordination provinciale et quelques sous-comités chargés de la formation des professionnels et le suivi de la pratique médicale, du conseil génétique et des laboratoires.

La formation des professionnels de la santé chargés du conseil génétique constitue un point essentiel. Les professionnels chargés du suivi prénatal seront appelés à informer leurs patientes sur la disponibilité du dépistage sérique, sur les implications et les conséquences d'y participer, et sur les notions élémentaires d'interprétation des résultats basés sur une estimation du risque. Le taux de participation de femmes enceintes au dépistage est fortement influencé par le nombre de femmes qui sont orientées vers les services de dépistage et du diagnostic. Dans les cas où le dépistage indiquerait un risque élevé, des mécanismes de communication rapide seront nécessaires afin d'informer la femme enceinte, de prendre un rendez-vous pour le conseil génétique spécialisé ainsi que pour l'échographie de confirmation de la date dans le cas où le programme considère cette possibilité, et d'en informer le laboratoire de cytogénétique. Les femmes enceintes en sont, à ce moment-là, au 2ème trimestre de la grossesse et elles disposent de peu de temps pour prendre des décisions.

Le dépistage sérique devrait se faire en concentrant les activités dans quelques laboratoires de la province afin de pouvoir assurer la qualité du dépistage au niveau des laboratoires [121]. Le dépistage nécessite la détermination préalable des médianes des différents marqueurs sériques dans la population, des protocoles d'évaluation du risque individuel de chaque femme uniformes et standardisés, l'uniformisation du choix de trousses de dépistage dans tous les laboratoires et la mise en place de formulaires de collecte de données sociodémographiques et autres variables importantes au dépistage. Le contrôle de la qualité au niveau des laboratoires est un élément essentiel, surtout en considérant les développements rapides dans ce domaine, l'apparition de nouveaux marqueurs, des nouvelles technologies et des nouveaux équipements.

L'accessibilité au dépistage nécessite l'établissement de normes propres à la population québécoise pour le calcul du risque. Afin de contrer les variations propres à chaque individu, à chaque méthode de mesure et aux variables associées, le dosage des marqueurs est exprimé en multiples de la médiane (MM), et pour ce faire, il faut des données de la population locale afin d'établir les médianes qui serviront de base aux comparaisons ultérieures. Cette étape prendra quelques mois.

Une fois cette expérimentation terminée, les laboratoires québécois seraient en mesure de réaliser les tests à large échelle. Il s'agit de tests simples qui peuvent être faits de façon automatique. L'un des aspects les plus complexes concerne l'interprétation des résultats et l'estimation du risque. Ces aspects peuvent nécessiter une formation spéciale au niveau du personnel de laboratoire. Même si des logiciels sont disponibles pour réaliser ce travail, l'interprétation professionnelle reste essentielle. Des ajustements doivent être faits régulièrement afin d'uniformiser les mesures et de vérifier le taux de faux-négatifs et de faux-positifs, en ajustant le seuil de risque s'il le faut.

Une limite majeure à la généralisation du dépistage est celle de la capacité de réaliser des amniocentèses. Or, selon les résultats de cette étude, il semble possible d'augmenter le nombre de cas diagnostiqués avec une réduction ou une légère augmentation du nombre d'amniocentèses. Toutefois, même avec une diminution du nombre

d'amniocentèses les laboratoires de cytogénétique pourraient être affectés dans leur mode de fonctionnement. Le dépistage sérique suivi d'une échographie pour confirmation de la date et d'une visite de conseil génétique peut entraîner des délais importants. Les techniques associées à la cytogénétique et l'étude du caryotype exigent en moyenne 14 jours avant de produire un rapport final (selon une communication personnelle du D[r] Alessandra Duncan, du laboratoire de cytogénétique de l'Hôpital de Montréal pour enfants), mais ce délai pourrait varier d'un centre à l'autre.

La Commission Royale sur les nouvelles techniques de reproduction estime qu'il faut habituellement entre deux et quatre semaines avant d'obtenir les résultats de l'amniocentèse [30]. Ce délai représente le temps d'obtention du résultat au niveau du médecin traitant et il pourrait être encore plus long jusqu'à ce que la femme soit informée. Les délais sont généralement écourtés lorsqu'il s'agit d'un résultat anormal. Afin d'éviter des retards importants, les laboratoires de cytogénétique qui devront faire face à une demande égale, augmentée ou même réduite pourraient nécessiter un surplus de personnel afin de minimiser le temps d'attente des résultats.

Dans tous les cas où le résultat du dépistage sérique indique un risque élevé, un conseil génétique spécialisé devrait être offert aux femmes enceintes ou aux couples afin de les informer sur l'interprétation du risque obtenu, sur la possibilité d'amniocentèse et sur les risques propres à cette procédure ainsi que sur les aspects cliniques et génétiques du SD. En moyenne, une visite de conseil génétique au Canada dure une heure [30]. Au Québec, on compte cinq (5) conseillers génétiques en pratique, dont un (1) seulement se consacre exclusivement au conseil génétique prénatal. Il y en a 34 en Ontario, 25 en Alberta et 10 en Colombie-Britannique. Dans les autres provinces canadiennes, le nombre oscille entre un (1) et quatre (4). Paradoxalement, l'Université McGill à Montréal est l'une des deux universités canadiennes (la deuxième est l'Université de la Colombie-Britannique) offrant une formation de maîtrise en conseil génétique et les étudiants diplômés trouvent rapidement emploi dans les autres provinces canadiennes (renseignements fournis en juin 1998 par D[r] A. Duncan, directrice du laboratoire de cytogénétique de l'Hôpital de Montréal pour enfants).

Nous n'avons pas tenu compte dans cette analyse du coût associé à la mise en place du dépistage. Il est possible que le coût soit négligeable une fois réparti sur le nombre de grossesses. Au niveau des laboratoires de biochimie, la nature des tests sériques actuels n'implique pas d'ajouts technologiques et la supervision et l'interprétation des résultats pourraient se faire avec quelques ressources humaines supplémentaires. La mise sur pied des comités, si tel est le cas, impliquera la participation des professionnels qui devrait être volontaire et motivée, mais les coûts associés n'ont pas été calculés.

8. CONCLUSION

Le syndrome de Down est la plus fréquente des anomalies chromosomiques graves. Son incidence dans la population se situe entre 1 sur 700 et 1 sur 1000 naissances et varie selon l'âge de la mère, tout en étant plus élevée à mesure que l'âge de la mère au moment de la naissance augmente. Au Québec, on pratique actuellement le diagnostic prénatal du SD par amniocentèse du 2ème trimestre offert à toutes les femmes enceintes qui auront 35 ans et plus au moment de la naissance. Les femmes plus jeunes qui donneront naissance à plus de la moitié de cas de SD n'ont aujourd'hui aucune possibilité de diagnostic dans le cadre du système public de santé. Par ailleurs, de nouvelles techniques ont été développées ces dernières années permettant le dépistage prénatal avec des moyens non effractifs. C'est le cas des marqueurs sériques qui permettent d'élargir le dépistage aux femmes plus jeunes et de mieux cibler les femmes à risque afin de limiter le nombre d'amniocentèses et les complications associées à cette technique, dont la plus grave est la perte de fœtus non atteints. D'autres techniques de dépistage et de diagnostic font présentement l'objet d'expérimentations; certaines d'entres elles sont même déjà utilisées bien que les données de la littérature scientifique ne démontrent aucun consensus sur leur utilisation et leur performance.

Les marqueurs sériques offriraient un taux de détection de 65 %. Mais environ 8 % des femmes participant au dépistage seront considérées à risque élevé après le dépistage alors qu'elles portent un fœtus non atteint du SD : il s'agit de faux-positifs. Il y a également une proportion de cas dont le fœtus est vraiment atteint et que le dépistage n'a pu déceler. Dans ces cas, les parents peuvent se sentir rassurés lors de la grossesse, mais ils devront faire face à un diagnostic de SD à la naissance. Il est donc fondamentalement important de comprendre que le dépistage est basé sur la notion du risque; cette caractéristique implique qu'un risque élevé ne constitue pas un diagnostic de SD et qu'un risque faible n'est pas la confirmation d'une grossesse non atteinte. À ce jour, la seule confirmation possible d'un fœtus atteint du SD pendant la grossesse au Québec provient de l'étude du caryotype des cellules fœtales obtenues par amniocentèse. De toutes les techniques de diagnostic analysées dans ce rapport, c'est l'amniocentèse du 2ème trimestre qui constitue le meilleur choix, compte tenu des risques associés à la procédure et de la disponibilité de la technique au Québec.

Le dépistage prénatal par marqueurs sériques estime un risque individuel pour chaque grossesse et, dans tous les cas où le risque est considéré élevé, une amniocentèse est recommandée afin de confirmer le diagnostic. Nous avons considéré dans ce rapport six approches définissant différentes façons d'offrir le dépistage par TS. Nous avons examiné la performance de chacune des approches dans la population des femmes québécoises qui auront une grossesse en l'an 2 000 et retenu comme critères d'évaluation le nombre de cas de SD diagnostiqués, le nombre de cas de pertes fœtales causées par l'amniocentèse et le ratio perte fœtale /cas diagnostiqué. L'analyse a également calculé le coût par cas diagnostiqué (rapport coût-efficacité) et le coût total annuel d'offrir une stratégie de dépistage selon différents scénarios.

Le *Conseil* considère qu'il y a des avantages à introduire les tests sériques en tant que dépistage du SD. Plusieurs approches et scénarios ont été analysés et tous s'avèrent plus performants que l'offre d'une amniocentèse aux femmes de 35 ans et plus. Des cinq modalités examinées, il semble que la plus avantageuse serait celle où le TS est offert à toutes les femmes enceintes, avec l'amniocentèse disponible dans les cas de risque élevé après le dépistage ou sans dépistage préalable pour les femmes de 35 ans et plus ou de

37 ans et plus qui le souhaitent. Le seuil d'âge à 35 ans ou 37 ans permet d'obtenir un meilleur taux de détection mais à un coût total plus élevé que celui du programme actuel. L'amniocentèse pour les femmes de 35 ans et plus est devenue une « norme » parmi les femmes enceintes et, compte tenu de l'angoisse que celles-ci peuvent éprouver en raison du risque augmenté de malformations chromosomiques, il pourrait être difficile d'enlever le choix de l'amniocentèse à ces femmes. Toutefois, le risque associé à l'amniocentèse peut orienter les femmes enceintes vers le dépistage sérique si elles ont été bien informées. La participation volontaire des femmes et le conseil génétique sont essentiels afin de bien faire comprendre aux femmes les avantages et les limites du dépistage et leur permettre une décision éclairée.

Au terme de cette évaluation que nous avons réalisée par un examen approfondi de la littérature pertinente et par une analyse coût-efficacité adaptée à la situation québécoise, nous pouvons dégager les constats suivants :

Dépistage

- Les données sont suffisantes pour reconnaître le dépistage par marqueurs sériques comme une technique généralisable à la population en autant que la qualité des services offerts soit assurée et que la participation soit volontaire et éclairée.
- Vu l'importance du conseil génétique, une attention particulière devrait être portée sur la formation des professionnels et sur l'importance des ressources allouées à ce volet dans la pratique clinique.
- La formation devrait s'adresser aux professionnels concernés par le conseil génétique offert en première ligne et à ceux offrant le conseil spécialisé.
- La présente évaluation est basée sur des données qui concernent le triple marqueur, mais il est possible d'appliquer le même principe en combinant deux ou même quatre marqueurs.
- Les marqueurs du 1er trimestre présentent de nombreuses possibilités mais leur utilisation et leur efficacité ne font pas encore consensus dans la littérature. Le dépistage au 1er trimestre conduirait à des amniocentèses sur un certain nombre de fœtus atteints du SD qui seraient avortés spontanément entre le 1er trimestre et le terme.
- L'utilisation de l'échographie aux fins du dépistage et du diagnostic est prometteuse, mais présentement il n'y a pas de consensus sur sa performance. Par ailleurs, l'échographie de dépistage et diagnostic du SD nécessite une technologie plus sophistiquée que l'échographie obstétricale de routine et une formation adéquate des opérateurs.

Diagnostic

- La biopsie du chorion permet un diagnostic plus précoce que l'amniocentèse du 2ème trimestre, mais comporte plus de risques de résultats faux-positifs et de complications, dont surtout la perte fœtale. De plus, l'examen s'avère plus difficile à pratiquer et son utilisation au Québec est très limitée.
- L'amniocentèse du 1er trimestre permettrait également un diagnostic plus tôt dans la grossesse, mais présente plus de risque pour le fœtus.
- La recherche explore actuellement de nouvelles techniques non effractives, comme l'identification des cellules fœtales dans le sang maternel. Si les coûts s'avéraient abordables, ces techniques constitueraient une avenue intéressante.
- L'amniocentèse du 2ème trimestre reste la meilleure technique et elle est disponible actuellement au Québec. Ses limites sont essentiellement le risque de perte fœtale estimé à

0,5 % au Québec ainsi que le délai incontournable qui fait que le diagnostic arrive assez tard pendant la grossesse.

Résultats

- Le dépistage prénatal du SD à l'aide de tests sériques, quels que soient le scénario analysé et les paramètres de coût utilisés, constitue une option avantageuse comparativement à la situation actuelle.
- Selon les perspectives de naissances au Québec en 2 000, ce type de dépistage permettrait le diagnostic de 34 à 59 cas des 111 cas attendus de SD avec les paramètres du scénario de base et selon les différentes approches proposées comparativement à 28 dans la situation actuelle.
- Le ratio perte fœtale iatrogène / cas diagnostiqué varie entre 0,42 et 0,87 d'une approche à l'autre comparativement à un ratio de 0,98 dans la situation actuelle.
- Le rapport coût-efficacité (coût par cas de SD diagnostiqué) varie entre 81 713 $ et 112 544 $ d'une approche à l'autre comparativement à 97 965 $ dans la situation actuelle.
- Le coût total annuel d'une stratégie de dépistage et de diagnostic du SD varie entre 2,8 et 6,6 millions $.
- En considérant le nombre de cas diagnostiqués, la perte fœtale iatrogène et les coûts, tant le coût total annuel que par cas diagnostiqué, l'offre du TS à toutes les femmes enceintes, avec le choix entre le TS et l'amniocentèse pour les femmes de 37 ans et plus, apparaît le choix le plus avantageux. Si par contre la possibilité de ce choix peut se faire à partir de l'âge de 35 ans, l'approche s'avère un peu plus coûteuse, mais est plus équitable. De fait, c'est la seule approche qui permet l'accès universel au dépistage tout en conservant le choix de l'amniocentèse sans dépistage préalable pour les femmes de 35 ans et plus.

En conclusion :

- *Le Conseil estime que le dépistage prénatal du syndrome de Down par marqueurs sériques devrait être accessible à toutes les femmes enceintes sans égard à leur âge au Québec.*
- *La participation des femmes enceintes au dépistage doit être volontaire et le choix libre et informé, basé sur une information complète et de qualité offerte par des professionnels de première ligne (médecins, infirmières, sages-femmes, etc.) bien informés sur le dépistage prénatal, ses avantages et ses limites (faux-positifs et faux-négatifs).*
- *La participation des femmes à l'amniocentèse suite à un dépistage indiquant un risque élevé de syndrome de Down ou autre anomalie chromosomique doit être aussi volontaire et le choix libre et informé, basé sur une information complète et de qualité offerte par des professionnels formés en conseil génétique.*
- *La meilleure stratégie de dépistage est celle qui permet de diagnostiquer plus de cas de syndrome de Down avec le plus faible risque de perte fœtale iatrogène et à un coût acceptable. Le choix d'un seuil d'âge pour offrir l'amniocentèse sans dépistage préalable doit tenir compte des acquis actuels et de l'angoisse que la possibilité du syndrome de Down engendre chez les femmes âgées de 35 ans et plus.*
- *La stratégie de dépistage et diagnostic du syndrome de Down choisie doit être flexible afin qu'elle puisse s'adapter rapidement aux nouveaux développements technologiques.*

Conclusion

ANNEXE A :
DONNÉES SUR L'INCIDENCE DU SYNDROME DE DOWN DANS LA POPULATION QUÉBÉCOISE ET RÉPARTITION DU RISQUE SELON L'ÂGE DE LA MÈRE

Annexe A : Données sur l'incidence du syndrome de Down dans la population québécoise et répartition du risque selon l'âge de la mère

Annexe A : Données sur l'incidence du syndrome de Down dans la population québécoise et répartition du risque selon l'âge de la mère

Tableau A.1 : Perspectives des naissances selon l'âge de la mère, au Québec, en 2000 et risque du syndrome de Down (SD)*

Âge maternel	Nombre de naissances	Selon Bray et coll. [16]		Selon Cuckle et coll. [35]	
	Québec 2000	Risque SD	Cas attendus	Risque SD	Cas attendus
13-14	34				
15	107	1 sur1493	0,1	1 sur 1578	0,1
16	269	1 sur 1493	0,2	1 sur 1572	0,2
17	531	1 sur 1486	0,4	1 sur 1565	0,3
18	1060	1 sur 1476	0,7	1 sur 1556	0,7
19	1764	1 sur 1462	1,2	1 sur 1544	1,1
			Total: 2,5 (2,1 %)		Total: 2,4 (2,2 %)
20	2336	1 sur 1445	1,6	1 sur 1528	1,5
21	2759	1 sur 1423	1,9	1 sur 1507	1,8
22	3245	1 sur 1395	2,3	1 sur 1481	2,2
23	3783	1 sur 1359	2,8	1 sur 1447	2,6
24	4480	1 sur 1315	3,4	1 sur 1404	3,2
			Total: 12,1 (9,8 %)		Total: 11,4 (10,2 %)
25	4862	1 sur 1259	3,9	1 sur 1351	3,6
26	5050	1 sur 1193	4,2	1 sur 1286	3,9
27	5262	1 sur 1115	4,7	1 sur 1208	4,4
28	5323	1 sur 1025	5,2	1 sur 1119	4,8
29	5271	1 sur 926	5,7	1 sur 1018	5,2
			Total: 23,7 (19,2 %)		Total: 21,8 (19,7 %)
30	5039	1 sur 821	6,1	1 sur 909	5,5
31	4484	1 sur 714	6,3	1 sur 796	5,6
32	3823	1 sur 608	6,3	1 sur 683	5,6
33	3415	1 sur 508	6,7	1 sur 574	5,9
34	3009	1 sur 416	7,2	1 sur 474	6,3
			Total: 32,7 (26,5 %)		Total: 29,1 (26,2 %)
35	2567	1 sur 336	7,6	1 sur 384	6,7
36	2026	1 sur 268	7,6	1 sur 307	6,6
37	1512	1 sur 211	7,2	1 sur 242	6,2
38	1042	1 sur 164	6,4	1 sur 189	5,5
39	760	1 sur 127	6,0	1 sur 146	5,2
			Total: 34,7 (28,2 %)		Total: 30,3 (27,3 %)
40	495	1 sur 97	5,1	1 sur 112	4,4
41	318	1 sur 75	4,2	1 sur 85	3,7
42	195	1 sur 57	3,4	1 sur 65	3,0
43	100	1 sur 43	2,3	1 sur 49	2,0
44	45	1 sur 33	1,4	1 sur 37	1,2
			Total: 16,5 (13,5 %)		Total: 14,3 (12,9 %)
45	23	1 sur 25	0,9	1 sur 28	0,8
46	6	1 sur 19	0,3	1 sur 21	0,3
47	4	1 sur 14	0,3	1 sur 15	0,3
48	3	1 sur 11	0,3	1 sur 11	0,3
			Total: 1,8 (1,4 %)		Total: 1,7 (1,5 %)
Total	75002	1 sur 608	124 cas	1 sur 675	111 cas

* Les données de naissances par groupe d'âge proviennent de l'ISQ, juin 1999, Perspectives de la population du Québec, 1996-2051 [63]

Annexe A : Données sur l'incidence du syndrome de Down dans la population québécoise et répartition du risque selon l'âge de la mère

Tableau A.2 : Pourcentage (%) des naissances par groupe d'âge et par année, au Québec, en 1991, 1993, 1995, 1996 et perspective en 2000

Âge	1991	1993	1995	1996	2000
15-19	4,1	4,42	4,70	4,72	4,97
20-24	20,4	19,37	19,39	19,63	22,14
25-29	41,0	37,96	34,72	34,29	34,36
30-34	26,5	28,73	30,06	29,42	26,36
35-39	7,1	8,39	9,72	10,49	10,54
40-44	0,9	1,11	1,33	1,38	1,54
45-49	nd*	0,02	0,04	0,05	0,05
	100	100	100	100	100

* nd : non disponible

Sources : Statistiques Canada, division de la démographie. Estimations de la population, et Bureau de la statistique du Québec, mise à jour le 7 mars 1997 [120]
ISQ 1999, Perspectives de la population du Québec, 1996-2051 (données non publiées) [62]

Tableau A.3 : Données sur l'incidence et le nombre de cas diagnostiqués de syndrome de Down (SD) au Québec et au Canada, 1992-1997

Années	Québec			Canada		
	Nouveau-nés SD	Fœtus SD (%)*	Total	Nouveau-nés SD	Fœtus SD (%)*	Total
1992	97	43 (31)	140	415	285 (41)	700
1993	68	55 (45)	123	391	300 (43)	691
1994	59	66 (53)	125	386	300 (44)	686
1995	106	51 (32)	157	451	336 (43)	787
1996	89	59 (39)	146	394	395 (50)	789
1997	76	67 (47)	143	412	395 (49)	807

* Cas de SD diagnostiqués par cytogénétique à partir des échantillons de liquide amniotique, de biopsie du chorion ou des cellules sanguines fœtales et proportion (%) de fœtus diagnostiqués sur le nombre total de cas attendus à la naissance

ANNEXE B :
DESCRIPTION DES MODALITÉS DE DÉPISTAGE ET DE DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE DOWN

DESCRIPTION DES MODALITÉS DE DÉPISTAGE ET DE DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE DOWN

Marqueurs sériques

L'AFP est une protéine produite par le sac vitellin, le tube gastro-intestinal et le foie du fœtus [97]. Sa présence dans la circulation sanguine de la mère est due à son passage à travers le placenta et l'amnios. Pour des raisons inconnues, le niveau sérique maternel continue d'augmenter jusqu'à la 28ème à 32ème semaine de gestation, longtemps après que le niveau ait atteint son maximum dans le plasma fœtal et dans le liquide amniotique [97]. L'AFP est la principale protéine dans la circulation fœtale, après l'albumine. Sa concentration maximale dans le plasma fœtal est atteinte vers la 12ème–15ème semaines de gestation. L'AFP se trouve également dans le liquide amniotique et dans le sérum maternel comme conséquence de son passage transplacentaire. La concentration dans le sérum maternel augmente à partir de la 13ème semaine de grossesse et jusqu'à la 32ème semaine; à partir de ce moment, elle diminue graduellement. L'augmentation est plus tardive chez les femmes diabétiques [27].

L'oestriol est une hormone stéroïde produite par le syncytiotrophoblaste, la couche placentaire en contact direct avec la circulation maternelle [97]. Sa fraction non conjuguée est un produit placentaire dérivé des précurseurs au niveau du foie et de la glande surrénale du fœtus [79].

L'hCG est une glycoprotéine, sécrétée par le syncytiotrophoblaste, formée de deux sous-unités covalentes, α et β. Plus de 99 % de l'hCG circule dans le sang dans sa forme intacte.

L'inhibine est une hormone glycoprotéique sécrétée sous multiples formes, incluant la sous-unité alpha et deux hétérodimères : alpha/beta-A (inhibine A) et alpha/beta-B (inhibine B). L'inhibine totale inclut l'inhibine A, l'inhibine B et les sous-unités α. Au début de la grossesse, l'inhibine est sécrétée par le corps jaune et le placenta, ce dernier étant la source principale après le 1er trimestre. Sa fonction pendant la grossesse est inconnue [136].

Échographie

L'échographie est une méthode de dépistage prénatal en développement dans plusieurs centres de recherche à travers le monde. La technique est déjà utilisée en obstétrique pour une grande variété d'indications telles que le calcul de l'âge de la gestation, le suivi de la croissance du fœtus, la détection de malformations fœtales et pour guider l'amniocentèse et la biopsie du chorion. La technique de l'échographie consiste en l'application d'un transducteur sur l'abdomen qui transmet les ondes sonores reflétées par le fœtus en produisant des images qui peuvent être revues et analysées. L'exposition prénatale aux ultrasons a été considérée sans danger pour le fœtus lors des études épidémiologiques [111]. On dispose actuellement de variétés plus sophistiquées de la technique, telles que l'échographie transvaginale, à image couleur (*color flow imaging*) et à effet Doppler.

L'utilisation de l'échographie en tant que méthode de dépistage requiert que les résultats soient valides et fiables et que l'application soit standardisée entre les différents centres dotés de ressources et d'expertises différentes. Une partie du résultat dépend de l'entraînement et de l'habileté de l'utilisateur.

Amniocentèse

L'amniocentèse est une procédure ambulatoire pratiquée entre la 14ème et la 16ème semaine de grossesse. Elle est précédée d'une échographie pour confirmer la semaine de gestation, déterminer le nombre de fœtus et leur viabilité, localiser le placenta et le site de ponction et estimer le volume du liquide amniotique [42]. Toujours sous contrôle par échographie, une aiguille est introduite à travers l'abdomen dans la cavité utérine et on aspire 20 à 30 ml de liquide amniotique qui contient des cellules maternelles et fœtales. Après extraction du liquide amniotique, les cellules fœtales sont cultivées pendant un peu plus d'une semaine, dans le but de permettre leur multiplication. La culture des cellules fœtales prend un certain temps puisqu'elles proviennent de l'exfoliation et l'échantillon contient généralement un faible pourcentage de cellules vivantes ou actives [49].

Une fois obtenu un nombre suffisant de cellules, on arrête le processus de division cellulaire par des moyens chimiques afin de visualiser les chromosomes individuellement. Les chromosomes sont alors soumis à une coloration, puis étalés et photographiés sous image microscopique. Pour s'assurer que les cellules étudiées sont fœtales et non maternelles et pour détecter des mosaïques, plusieurs cellules et cultures différentes sont étudiées et au moins deux caryotypes complets sont faits.

Un caryotype typique présente les paires de chromosomes arrangées selon leur taille. L'identification d'un chromosome surnuméraire, d'un chromosome manquant ou d'une translocation est évidente. Des bandes provoquées par la coloration et suivant une distribution particulière caractéristique, peuvent servir à identifier d'autres anomalies [86].

En plus de l'analyse cytogénétique, le liquide amniotique et les cellules recueillis lors de l'amniocentèse peuvent servir à des tests biochimiques, par exemple le dosage de AFP dans le but de diagnostiquer les malformations du tube neural. Toutefois, la principale application est le diagnostic de la trisomie 21 au moyen du caryotype.

Biopsie du chorion

La biopsie du chorion est une procédure ambulatoire pratiquée entre la 9ème et la 12ème semaine de gestation [63]. Elle peut être réalisée par voie transcervicale au moyen d'un cathéter inséré à travers le vagin ou par voie transabdominale à l'aide d'une aiguille. Les deux approches bénéficient du guidage par échographie. Il est fréquent de réaliser deux ou trois tentatives avant d'obtenir un échantillon de tissu suffisant. La biopsie du chorion n'analyse pas directement les cellules fœtales, mais celles de villosités très vascularisées du placenta entourant le fœtus. Les cellules placentaires se différencient des cellules qui donneront origine au fœtus très précocement au début de la grossesse. Toutes les deux proviennent de l'œuf fécondé et leur charge génétique est donc la même que celle des cellules fœtales. Dans 1 % des cas, elles peuvent différer des cellules fœtales, à cause des mutations qui ont lieu après la différentiation du trophoblaste, qui deviendra le placenta, et le fœtus. Ces mutations ont une implication évidente dans la précision diagnostique de la biopsie du chorion [63].

Les villosités choriales sont formées de tissus bien différenciés avec différents types de cellules, avec leurs caractéristiques de croissance particulières. Les cellules du cytotrophoblaste, à croissance rapide, peuvent être préparées et le caryotype complété quelques heures après la prise de l'échantillon, puisqu'il s'agit de cellules en division. Les cellules mésenchymateuses peuvent être mises en culture durant cinq à huit jours, comme c'est le cas pour les cellules prélevées dans le liquide amniotique. Les cellules du chorion permettent également des tests biochi-

miques et génétiques pour la détection d'autres conditions spécifiques.

Cellules fœtales dans le sang maternel

À partir du 1er trimestre et à mesure que le fœtus se développe, un petit nombre de cellules fœtales (cellules du trophoblaste, lymphocytes, granulocytes, érythrocytes nucléés et plaquettes) se détachent et se retrouvent dans la circulation sanguine maternelle [13]. Les plaquettes n'ont pas de noyau et ne peuvent pas servir au diagnostic génétique. Les cellules du trophoblaste ont deux désavantages : 1) approximativement 1 % des cellules sont génétiquement différentes des cellules du fœtus lui-même, et 2) une bonne partie possède plusieurs noyaux. Les lymphocytes persistent dans la circulation maternelle pour des longues périodes, de façon telle qu'il est possible de les retrouver lors des grossesses subséquentes. Les granulocytes ont été peu étudiés. Les érythrocytes nucléés sont les cellules les plus prometteuses pour le diagnostic prénatal et les plus largement étudiées [13]. Elles possèdent un noyau unique, ont une durée de vie limitée et sont nombreuses dans le 1er trimestre de vie fœtale. Normalement, les érythrocytes n'ont pas de noyau au stade adulte ce qui faciliterait la différenciation avec les cellules maternelles. Ce point est sujet à controverse puisque une petite proportion d'érythrocytes nucléés d'origine maternelle peuvent se retrouver dans la circulation sanguine de la mère. La difficulté technique majeure de cette technique réside dans l'identification d'une quantité suffisante de cellules fœtales. La concentration de ces dernières dans le sang maternel augmente avec l'âge de la gestation. On estime ladite concentration entre une (1) cellule fœtale par 100 000 cellules maternelles (1 sur 10^5) et une (1) par milliard (1 sur 10^9) [13]. Il y a deux techniques pour « enrichir » l'échantillon des cellules fœtales, le « triage » et la « concentration ».

Cette technique est actuellement en développement et on s'attend à des résultats dans les prochaines années. Au moins une étude québécoise est actuellement en cours.

ANNEXE C :

VARIABLES QUI INFLUENCENT LA MESURE DES MARQUEURS SÉRIQUES

Annexe B : Description des modalités de dépistage et de diagnostic du syndrome de Down

Tableau C.1 : Variables qui influencent la mesure des marqueurs sériques

Variables	Effets [141, 144]
Âge de la gestation	L'effet est plus important pour les marqueurs dont la concentration varie significativement avec l'âge de la gestation, par exemple le uE3.
Poids de la mère	En moyenne, pour chaque 20 kg d'augmentation du poids, la concentration des marqueurs diminue de 17 % (AFP), 7 % (uE3) et 16 % (hCG).
Présence de diabète insulino-dépendant	La concentration des marqueurs diminue de 10 % (AFP), de 7 % (uE3) et de 11 % (hCG), après correction pour le poids de la mère.
Origine ethnique	Les concentration de AFP et hCG sont légèrement supérieures chez les femmes de race noire (15 et 18 % respectivement après correction pour le poids de la mère. Les concentration de uE3 et hCG sont également supérieures chez les femmes originaires de l'Asie du Sud (7 et 6 % respectivement).
Tabagisme pendant la grossesse	Les femmes fumeuses ont, en moyenne, des niveaux de hCG 18 % inférieurs à ceux des non-fumeuses. L'effet est très faible sur les autres marqueurs. Généralement on ne corrige pas pour cette variable.
Grossesses consécutives	La concentration de hCG semble associée négativement avec la parité. L'effet sur le taux de détection est de 0,1 %. Généralement on n'ajuste pas pour cette variable.
Grossesses multiples	Les concentrations des marqueurs sont presque doublées. Même en considérant ce fait, il reste toujours le problème que l'un des deux fœtus soit atteint. Le dépistage n'est pas indiqué dans le cas de grossesses multiples.

Annexe D : Estimation des paramètre utilisés pour l'analyse coût efficacité dépistage et du diagnostic du syndrome de Down

ANNEXE D :

ESTIMATION DES PARAMÈTRES UTILISÉS POUR L'ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE ET DU DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE DOWN

Annexe D : Estimation des paramètre utilisés pour l'analyse coût efficacité dépistage et du diagnostic du syndrome de Down

Annexe D : Estimation des paramètres utilisés pour l'analyse coût-efficacité du dépistage et du diagnostic du syndrome de Down

ESTIMATION DES PARAMÈTRES UTILISÉS POUR L'ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE ET DU DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE DOWN

Nombre de naissances

Le nombre total de naissances au Québec et sa distribution selon l'âge de la mère sont bien connus. L'analyse utilise les projections des naissances des naissances au Québec pour l'an 2000. Au Québec on prévoit 75 002 naissances en 2000, dont 12 % correspondraient à des mères âgées de 35 ans et plus (Annexe A).

Incidence du SD

Nous avons appliqué à la distribution des naissances selon l'âge de la mère prévues au Québec en 2000 le risque calculé par Cuckle et Wald [35] pour chaque tranche d'âge. Sur cette base, nous estimons à 111 le nombre de cas de SD attendus à la naissance, dont 26,2 % surviendraient chez les femmes âgées entre 30 et 34 ans et 14,5 % chez les femmes âgées de 35 ans et plus au moment de la naissance (Annexe A). Selon les données du Registre Canadien de Cytogénétique, on a diagnostiqué 59 cas de SD au Québec en 1996 et il y a eu 89 nouveau-nés atteints. Il est possible que quelques-uns des 89 nouveau-nés aient été diagnostiqués en prénatal. En considérant que 14 des 59 fœtus atteints du SD diagnostiqués au 2ème trimestre (23 %) n'arriveraient pas à terme, le nombre de cas attendus au Québec serait de 134 cas. On comptait 85 250 naissances en 1996 (Annexe A).

Taux de détection et de faux-positifs

Sur la base des résultats de quatre études dont deux sont des méta-analyses ainsi que du programme ontarien de dépistage maternel sérique, nous considérons un taux de détection de 65 % et un taux de faux-positifs de 8 % pour l'ensemble des femmes enceintes. Le taux de détection varie entre 59 % (taux de faux-positifs = 6 %) et 69 % (taux de faux-positifs = 10 %). Nous avons calculé également un scénario en considérant le taux de détection obtenu par Haddow et Palomaki pour le groupe de femmes de moins de 35 ans et celles de 35 ans et plus. Le tableau D.1 résume les estimations du taux de détection les plus précises disponibles et utilisées dans l'analyse.

Échographie

L'échographie est utilisée pour préciser la semaine de gestation lors du dépistage par triple marqueur et elle peut servir également au dépistage et diagnostic du SD. Pour le calcul de la date, elle peut être utilisée sur toutes les femmes avant le dépistage ou chez les femmes considérées à risque après le dépistage. La vérification de la date par échographie avant le dépistage augmente le taux de détection des marqueurs sériques. Dans ce scénario et en considérant les résultats de Wald et collaborateurs [134], nous avons considéré un taux de détection de 67 % et un taux de faux-positifs de 5 % (tableau 4). Par contre, si elle est pratiquée après le dépistage et seulement dans les cas jugés à risque élevé, son influence sur le taux de détection reste discutable.

Taux de participation au dépistage

Il n'y a pas de données québécoises concernant le taux de participation au dépistage prénatal. Le taux de participation global au dépistage sérique varie entre 50 % et 55 % en Ontario et il est d'environ 60 % au Manitoba. Nous avons retenu un taux de 55 % variant entre 50 % et 60 %.

Taux de participation au diagnostic

La Commission Royale sur les nouvelles techniques de reproduction estimait que 79 % des femmes à qui l'amniocentèse est offerte acceptent d'y participer. Au Québec, il y a eu 7 224 amniocentè ses pratiquées en 1996 et, dans 80 % des

Annexe D : Estimation des paramètres utilisés pour l'analyse coût-efficacité du dépistage et du diagnostic du syndrome de Down

Tableau D.1 : Taux de détection (TD) et taux de faux-positifs (FP) du dépistage maternel sérique

	Moins de 35 ans		35 ans et plus		Toutes les femmes	
	TD	FP	TD	FP	TD	FP
Haddow et Palomaki (1993)[1] [53]	48 %	3,7 %	87 %	23 %		
Palomaki et coll. (1996) [102]					63 %	5 %
Wald et coll. (1997) [141]						
Âge de gestation selon date					64 %	7,5 %
Âge de gestation selon écho					64 %	5,7 %
Estrada et coll. (1998)[2] [44]					64 % (59-69)	8 % (6-10)
Ontario MSSP (1998)[3] [98]					66 %	6 %

[1] Seuil de risque de 1 sur 250

[2] Seuil de risque entre 1 sur 195 et 1 sur 380 parmi les 10 études inclues dans la méta-analyse

[3] Programme de dépistage sérique maternel en Ontario, seuil de risque 1 sur 384

cas (5 779 amniocentèses), l'indication était l'âge maternel avancé. On comptait 10 178 naissances des mères âgées de 35 ans et plus au Québec en 1996. Donc, quelque 60 % d'entre elles ont participé au diagnostic prénatal par amniocentèse. Toutefois, nous ne disposons pas pour le Québec des chiffres concernant la proportion des femmes enceintes de 35 ans et plus à qui l'amniocentèse est proposée et nous considérons dans cette analyse le taux de participation obtenu lors de l'expérience ontarienne, soit 85 % pour toutes les femmes, 80 % chez les femmes de 35 ans et plus et 89 % chez les moins de 35 ans. Pour le calcul de la situation actuelle, le taux de participation au diagnostique est de 60 %.

Perte fœtale iatrogène

La perte fœtale iatrogène suite aux procédures diagnostiques est une conséquence non voulue du dépistage prénatal. La littérature fait état d'un risque variant entre 0,5 % et 2 %. Au Québec, les praticiens consultés estiment ce risque à 0,5 % lorsque l'amniocentèse est pratiquée autour de la 16ème à la 18ème semaine. Un scénario a été calculé en considérant un taux de 1 %.

ANNEXE E :

ESTIMATION DES COÛTS UTILISÉS DANS L'ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE ET DU DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE DOWN

Annexe E : Estimation des coûts utilisés dans l'analyse coût-efficacité du dépistage et du diagnostic du syndrome de Down

Annexe E : Estimation des coûts utilisés dans l'analyse coût-efficacité du dépistage et du diagnostic du syndrome de Down

ESTIMATION DES COÛTS UTILISÉS DANS L'ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE ET DU DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE DOWN

Tableau E.1 : Coûts relatifs aux honoraires professionnels pour différents types de visite médicale ainsi que pour une visite de 30 minutes de conseil génétique

	Honoraires professionnels	Source des données (code de l'acte)
Omnipraticien	29,30 $	RAMQ*
Spécialiste, visite principale En cabinet privé En externe	 29,50 $ 22,00 $	 RAMQ (9149) RAMQ (9175)
Visite prénatale Grossesse normale Grossesse à risque élevé	 12,00 $ 16,50 $	 RAMQ septembre 95 (9164) RAMQ septembre 95 (9167)
Conseil génétique Coût d'une demi-heure	38,70 $	RAMQ avril 97 (9056-9059)

* RAMQ : Régie de l'assurance-maladie du Québec

Visite médicale

La décision d'une femme ou d'un couple de participer au dépistage prénatal doit reposer sur une connaissance claire des enjeux du dépistage. Les explications pertinentes peuvent être fournies par le médecin lors d'une visite prénatale régulière ou requérir une visite additionnelle. Le coût estimé de la visite est de 29,30 $ (tableau E.1) soit le coût d'une visite chez l'omnipraticien. Nous avons calculé un scénario où la visite médicale remplace la visite de conseil génétique.

Conseil génétique

Le conseil génétique est essentiel après le dépistage afin d'expliquer aux femmes ou aux couples la signification du résultat obtenu, soit un risque faible ou élevé. Le coût d'une visite de conseil génétique est estimé à 38,70 $ (tableau E.1) la demi-heure. Dans le scénario de base, nous avons tenu compte du coût d'une heure de conseil génétique, soit 77,40 $ pour toutes les femmes ayant été considérées à risque élevé après le dépistage. Cette durée est également rapportée par la Commission royale sur les nouvelles techniques de reproduction comme étant la moyenne au Canada [57].

Tests sériques

Au Québec le coût estimé du test sérique varie entre 21,16 $ et 26,16 $ (tableau E.2). Toutefois, pour certains praticiens du milieu le coût pourrait s'élever à 60 $. Le coût initial du test sérique en Ontario, qui était de 86,00 $ à l'origine, se situe actuellement à 27,50 $. Le remboursement accepté est de 35,00 $, en incluant le conseil génétique. Le scénario de base tient compte d'un coût de 26,16 $. Deux scénarios ont été calculés avec un coût de 20 $ et de 60 $. Ce coût maximum de 60 $ nous permet d'inclure dans l'analyse l'opinion des professionnels et de tenir compte de l'incertitude quant au coût du dosage de l'œstriol non conjugué.

Annexe E : Estimation des coûts utilisés dans l'analyse coût-efficacité du dépistage et du diagnostic du syndrome de Down

Tableau E.2 : Coûts relatifs au dosage des marqueurs maternels sériques

	Item		Coût	Total
1	Réactifs		5-10 $	5-10 $
2	Prise de l'échantillon Tube, aiguille Prélèvement 5' infirmière	(taux horaire 30 $)	 0,15 $ 2,50 $	 2,75 $
3	Centrifugation et manipulation 1-4' Aliquotes 2-3' Transport 2-4' Technologiste 10'	(taux horaire 25 $)	 4,00 $	 4,00 $
4	Analyse et sortie des résultats 1 ETP technologiste / an / 10 000 tests	(salaire annuel 40 000 $)	 4,50 $	 4,50 $
5	Brochure d'information Formulaire de saisie des données Saisie pré-analytique 5' secrétaire	(taux horaire 17 $)	0,20 $ 0,20 $ 1,50 $	 1,90 $
6	Transport de l'échantillon		0,50 $	0,50 $
7	Envoi du rapport au médecin Envoi du rapport au laboratoire de cytogénétique		1,00 $ 1,00 $	 2,00 $
8	Logiciel d'interprétation et de gestion de la banque de données (location et mise à jour)*	2 250 $ par année x 7 laboratoires	 0,51 $	 0,51 $
	Total			21,16 $ 26,16 $

* Données fournis par la compagnie Benetech pour le logiciel AFP Expert (K. McEvoy, communication personnelle, 17 juillet 1998). Ce coût correspond à un logiciel version Windows. Il est possible d'obtenir des réductions en cas d'achat de sept logiciels; par contre l'adaptation du logiciel au français (production de lettres, rapports, brochures) représente des coûts additionnels. Nous tenons compte dans cette analyse du coût maximal tel que fourni par la compagnie.

Échographie

Le coût d'une échographie obstétricale de routine est estimé entre 25,00 $ et 28,50 $ (tableau E.3). Le coût estimé d'une échographie obstétricale diagnostique est de 60,00 $ (tableau E.4). La Commission Royale sur les nouvelles techniques de reproduction estimait le coût moyen d'une échographie en Ontario et en Colombie-Britannique à partir de 73,00 $. Toutefois, il n'a pas été possible dans ce rapport de distinguer les

Annexe E : Estimation des coûts utilisés dans l'analyse coût-efficacité du dépistage et du diagnostic du syndrome de Down

Tableau E.3 : Coûts relatifs à l'échographie pour estimation de la semaine de gestation

	Coût estimé	Source (code de l'acte)
Honoraires professionnels Échographie à < 16 sem Échographie à 16 sem et +	 15,00 $ 18,50 $	 RAMQ MD spécialistes, Septembre 95 (8315) RAMQ MD spécialistes, Septembre 95 (8317)
Autres coûts (matériel, équipement, photo, formulaires, rapports)	10,00 $	Items 5 et 7 du tableau D2, plus impression de l'image pour la mère et pour le dossier, plus matériel et équipement
Total	25,00 $ à 28,50 $	

Note : La Commission Royale sur les nouvelles techniques de reproduction estimait à 73,00 $ le coût d'une échographie en Ontario et en Colombie-Britannique, en 1989-1990. La différence avec le coût estimé au Québec peut être causée d'une part, par la différence dans les honoraires professionnels. D'autre part, il a été impossible d'identifier les échographies de routine et celles de diagnostic. Le coût d'un échographie diagnostique au Québec a été estimé à 50,00 $. Dans plusieurs centres l'échographie est faite par un technicien. Nous n'avons pas inclus le coût de 15' du travail d'un technicien, soit environ 8,50 $.

Tableau E.4 : Coûts relatifs à l'échographie diagnostique

	Coût estimé	Source (code de l'acte)
Coût de l'échographe	22,50$	Voir note 1
Honoraires professionnels	18,50$	RAMQ MD spécialistes, Septembre 95 (8317)
Technicien	8,50$	Voir note 2
Autres coûts (matériel, équipement, photo, formulaires, rapports)	10,00$	Items 5 et 7 du tableau D2, plus impression de l'image pour la mère et pour le dossier, plus matériel et équipement
Total	60,00$	

Note 1 : le coût de l'équipement est estimé à 250 000 $ amortissables en deux ans. L'appareil opère 1 400 heures / année, ce qui représente 90 $ / heure. Une échographie dure en moyenne 15'; donc, le coût revient à 22,50 $ par échographie.
Note 2 : Le salaire du technicien est estimé à 47 000 $ / an, donc 33 $ / heure. Le coût estimé par échographie est de 8,50 $.

échographies de routine, de dépistage et de diagnostic et la Commission souligne les honoraires professionnels élevés négociés dans ces deux provinces [4]. Afin de ne pas minimiser l'impact économique de la pratique de l'échographie, le scénario de base considère un coût de 25 $, avec un minimum de 20 $ et un maximum de 60 $, soit le coût que nous avons estimé pour une échographie diagnostique.

Annexe E : Estimation des coûts utilisés dans l'analyse coût-efficacité du dépistage et du diagnostic du syndrome de Down

Tableau E.5 : Coûts relatifs à l'amniocentèse et caryotype

	Coût estimé	Source
Honoraires professionnels Amniocentèse Culture et caryotype	 27,60 $ 50,68 $	 RAMQ MD omnipraticiens, avril 97 (6927) RAMQ MD spécialistes, sept. 96 (+54010)
Culture et caryotype	350,00 $	Mesures de production
Autres (au moins une échographie facturée, transport de l'échantillon, etc.)	40,00 $	Calculé d'après les coûts estimés par la Commission Royale
Total	468,28 $	Voir note

Note 1: La Commission Royale sur les nouvelles techniques de reproduction [57] estimait à 430 $ le coût de l'amniocentèse au Québec, en incluant 37 $ pour une session de consultation. Nous avons calculé séparément le coût du conseil génétique.

Amniocentèse

Le coût total estimé de l'amniocentèse incluant la visualisation du sac amniotique et du fœtus par échographie, le prélèvement du liquide amniotique, la culture de cellules fœtales et le caryotype, ainsi que les honoraires professionnels est de 468,28 $ (tableau E.5). La Commission Royale sur les nouvelles techniques de reproduction estimait le coût moyen d'une amniocentèse au Canada entre 430 $ au Québec et 2 020 $ à Terre-Neuve, incluant la session de consultation, le laboratoire, l'intervention elle-même et au moins une échographie facturée [57]. En Ontario le coût estimé lors du programme de dépistage maternel sérique est de 500 $.

Perte fœtale iatrogène et interruption volontaire de la grossesse

Les coûts des interventions associées à l'IVG après amniocentèse ou volontaire suite au diagnostic sont considérés des coûts indirects. Ils n'ont pas été inclus dans l'analyse et sont présentés à titre informatif. Le coût de l'interruption de la grossesse pratiquée en centre hospitalier est estimé entre 970 $ et 1 190 $ dans le cas d'un curetage (DRG 381) et entre 1 1960 $ et 1 365 $ sans curetage (DRG 380) (tableau E.6).

Exemples de coûts en laboratoire privé

À titre illustratif, le tableau E.7 présente les coûts des différentes procédures dans un laboratoire québécois offrant les services de diagnostic et dépistage prénatals.

Annexe E : Estimation des coûts utilisés dans l'analyse coût-efficacité du dépistage et du diagnostic du syndrome de Down

Tableau E.6 : Coûts relatifs aux interruptions de la grossesse

	Coût en hospitalisation	Coût en soins d'un jour	Source
Avortement avec curetage ou hystérectomie (DRG 381):			
Honoraires professionnels	90 $ 130 $ (en cabinet)	90 $ 130 $ (en cabinet)	RAMQ [1]
Hospitalisation DMS* 1,3 jour	1060 $		MSSS [2]
Hospitalisation d'un jour		880 $	
Total	1150 $ - 1190 $	970 $ - 1010 $	
Avortement sans curetage (DRG 380):			
Honoraires professionnels	200 $ 250 $ (en cabinet)	200 $ 250 $ (en cabinet)	RAMQ [3]
Hospitalisation DMS 1,7 jour	1115 $		MSSS [2]
Hospitalisation d'un jour		996 $	
Total	1315 $ - 1365 $	1196 $ - 1246 $	

*DMS : Durée moyenne de séjour

[1] Codes 6906 et 6939 selon RAMQ MAJ 37/Avril 97

[2] Données du MSSS pour l'année 95-96 et selon une communication personnelle de Jean Paquin, agent de recherche au MSSS, 18 février 1998 [88]
Nbre cas DRG 381: 2435 cas en hospitalisation DMS 1,3 jour et 1694 cas en hospitalisation d'un jour
Nbre cas DRG 380: 385 cas en hospitalisation DMS 1,7 jour et 84 cas en hospitalisation d'un jour

[3] Codes 6941 et 6947 selon RAMQ MAJ 37/Avril 97

Tableau E.7 : Coût de différentes procédures en laboratoire privé au Québec

Procédure	Coûts
Triple marqueur (BHCG, AFP, Estriol)	150 $
Échographie obstétricale	90 $
Amniocentèse, culture et caryotype	675 $[1]

[1] Le coût de la cytogénétique prénatale (test seulement) est de 500 $
Information obtenue sur le site Web de PROCREA (disponible URL : http://www.procrea.qc.ca/lab/labset.html)

Annexe E : Estimation des coûts utilisés dans l'analyse coût-efficacité du dépistage et du diagnostic du syndrome de Down

ANNEXE F :
ANALYSE DE SENSIBILITÉ – TABLEAUX DE RÉSULTATS

Annexe F : Analyse de sensibilité – tableaux de résultats

ANALYSE DE SENSIBILITÉ – TABLEAUX DE RÉSULTATS

- **TABLEAUX DE RÉSULTATS DES ANALYSES DE SENSIBILITÉ FAISANT VARIER LES PARAMÈTRES D'EFFICACITÉ**

Tableau F.1 : Approche 2 : TS universel

	Cas SD diagnostiqués (nbre)	Perte fœtale iatrogène (nbre)	Coût par cas diagnostiqué (milliers $)	Coût total (en $)	Variation en %*
Scénario de base	**34**	**14**	**82**	**2 753 210**	
Scénario a : Taux de détection maximal	36	18	89	3 166 879	+ 15
Scénario b : Taux de détection minimal	31	11	76	2 338 752	- 15
Scénario c : Taux de participation maximal	39	16	79	3 088 948	+ 12
Scénario d : Taux de participation minimal	29	12	84	2 431 713	- 12
Scénario e : Taux de perte fœtale iatrogène 1%	34	28	82	2 753 210	0

* Variation entre le coût total de chaque scénario calculé par rapport au coût total du scénario de base

Tableau F.2 : Approche 3 : TS universel, amnio 35 +

	Cas SD diagnostiqués (nbre)	Perte fœtale iatrogène (nbre)	Coût par cas diagnostiqué (milliers $)	Coût total (en $)	Variation en %*
Scénario de base	**51**	**32**	**91**	**4 651 751**	
Scénario a : Taux de détection maximal	53	35	95	5 065 416	+ 9
Scénario b : Taux de détection minimal	48	28	88	4 237 293	- 9
Scénario c : Taux de participation maximal	56	33	88	4 875 809	+ 5
Scénario d : Taux de participation minimal	47	30	93	4 417 115	- 5
Scénario e : Taux de perte fœtale iatrogène 1%	51	63	91	4 651 751	0

* Variation entre le coût total de chaque scénario calculé par rapport au coût total du scénario de base

Tableau F.3 : Approche 4 : TS < 35, amnio 35 +

	Cas SD diagnostiqués (nbre)	Perte fœtale iatrogène (nbre)	Coût par cas diagnostiqué (milliers $)	Coût total (en $)	Variation en %*
Scénario de base	**59**	**51**	**113**	**6 631 616**	
Scénario a : Taux de détection maximal	60	54	116	6 994 879	+ 5
Scénario b : Taux de détection minimal	57	48	110	6 267 890	- 5
Scénario c : Taux de participation maximal	64	55	112	7 173 864	+ 8
Scénario d : Taux de participation minimal	54	47	113	6 101 824	- 8
Scénario e : Taux de perte fœtale iatrogène 1%	59	102	113	6 631 616	0

* Variation entre le coût total de chaque scénario calculé par rapport au coût total du scénario de base

Tableau F.4 : Approche 5 : TS universel, amnio 37 +

	Cas SD diagnostiqués (nbre)	Perte fœtale iatrogène (nbre)	Coût par cas diagnostiqué (milliers $)	Coût total (en $)	Variation en %*
Scénario de base	**46**	**23**	**80**	**3 693 088**	
Scénario a : Taux de détection maximal	48	26	85	4 106 753	+ 11
Scénario b : Taux de détection minimal	43	19	76	3 278 630	- 11
Scénario c : Taux de participation maximal	51	25	78	3 973 538	+ 8
Scénario d : Taux de participation minimal	42	21	81	3 414 592	- 8
Scénario e : Taux de perte fœtale iatrogène 1%	46	46	80	3 693 088	0

* Variation entre le coût total de chaque scénario calculé par rapport au coût total du scénario de base

Tableau F.5 : Approche 6 : TS < 37, amnio 37 +

	Cas SD diagnostiqués (nbre)	Perte fœtale iatrogène (nbre)	Coût par cas diagnostiqué (milliers $)	Coût total (en $)	Variation en %*
Scénario de base	**52**	**32**	**90**	**4 671 139**	
Scénario a : Taux de détection maximal	53	36	95	5 059 780	+ 8
Scénario b : Taux de détection minimal	50	29	86	4 281 943	- 8
Scénario c : Taux de participation maximal	57	36	89	5 108 815	+ 9
Scénario d : Taux de participation minimal	47	29	91	4 246 804	- 9
Scénario e : Taux de perte fœtale iatrogène 1%	52	65	90	4 671 139	0

* Variation entre le coût total de chaque scénario calculé par rapport au coût total du scénario de base

Tableau F.6 : Scénarios représentant les meilleures et les pires estimations de tous les paramètres d'efficacité

	Meilleur scénario			Pire scénario		
	Cas SD diagnostiqués (nbre)	Perte fœtale iatrogène (nbre)	Coût par cas diagnostiqué (en milliers $)	Cas SD diagnostiqués (nbre)	Perte fœtale iatrogène (nbre)	Coût par cas diagnostiqué (en milliers $)
Amnio 35 +	**28**	**27**	**98**	**28**	**27**	**98**
Approche 2	41	20	86	26	9	79
Approche 3	58	37	92	45	27	91
Approche 4	66	59	116	52	44	111
Approche 5	53	29	84	39	18	78
Approche 6	59	39	94	45	27	87

- **TABLEAUX DE RÉSULTATS DES ANALYSES DE SENSIBILITÉ FAISANT VARIER LES COÛTS**

Tableau F.7 : Variation du coût du conseil génétique dans chacune des approches et avec les paramètres d'efficacité du scénario de base

	2 TS universel	3 TS universel Amnio 35 +	4 TS < 35 Amnio 35 +	5 TS universel Amnio 37 +	6 TS < 37 Amnio 37 +
Scénario de base					
Coût total annuel	2 753 210 $	4 651 751 $	6 631 616 $	3 693 088 $	4 671 139 $
Ratio C/E	81 713 $	90 562 $	112 544 $	79 664 $	90 128 $
Conseil génétique 1 h 30					
Coût total annuel	2 882 670 $	4 915 857 $	7 044 072 $	3 889 205 $	4 940 537 $
Ratio C/E	85 555 $	95 704 $	119 544 $	83 895 $	95 422 $
Variation par rapport au scénario de base	+ 5 %	+ 6 %	+ 6 %	+ 5 %	+ 6 %
Conseil génétique 30 mn					
Coût total annuel	2 623 750 $	4 387 644 $	6 219 159 $	3 496 971 $	4 401 742 $
Ratio C/E	77 871 $	85421 $	105 544 $	75 434 $	85 015 $
Variation par rapport au scénario de base	- 5 %	- 6 %	- 6 %	- 5 %	- 6 %
Visite MD au lieu du conseil génétique					
Coût total annuel	2 592 304 $	4 323 495 $	6 118 976 $	3 449 335 $	4 336 307 $
Ratio C/E	76 937 $	84 172 $	103 844 $	74 406 $	83 752 $
Variation par rapport au scénario de base	- 6 %	- 7 %	- 8 %	- 7 %	- 7 %

Tableau F.8 : Variation du coût du TS dans chacune des approches et avec les paramètres d'efficacité du scénario de base

	2 TS universel	3 TS universel Amnio 35 +	4 TS < 35 Amnio 35 +	5 TS universel Amnio 37 +	6 TS < 37 Amnio 37 +
Scénario de base					
Coût total annuel	2 753 210 $	4 651 751 $	6 631 616 $	3 693 088 $	4 671 139 $
Ratio C/E	81 713 $	90 562 $	112 544 $	79 664 $	90 128 $
Coût maximal du TS					
Coût total annuel	4 149 147 $	6 047 688 $	7 858 258 $	5 089 025 $	5 983 267 $
Ratio C/E	123 143 $	117 739 $	133 361 $	109 776 $	115 561 $
Variation par rapport au scénario de base	+ 51 %	+ 30 %	+ 18 %	+ 38 %	+ 28 %
Coût minimal du TS					
Coût total annuel	2 499 103 $	4 397 644 $	6 408 326 $	3 438 981 $	4 432 289 $
Ratio C/E	74 171 $	85 615 $	108 755 $	74 183 $	85 605 $
Variation par rapport au scénario de base	- 9 %	- 5 %	- 3 %	- 7 %	- 5 %

Tableau F.9 : Variation du coût de l'échographie dans chacune des approches et avec les paramètres d'efficacité du scénario de base

	2 TS universel	3 TS universel Amnio 35 +	4 TS < 35 Amnio 35 +	5 TS universel Amnio 37 +	6 TS < 37 Amnio 37 +
Scénario de base					
Coût total annuel	2 753 210 $	4 651 751 $	6 631 616 $	3 693 088 $	4 671 139 $
Ratio C/E	81 713 $	90 562 $	112 544 $	79 664 $	90 128 $
Coût maximal de l'échographie					
Coût total annuel	2 870 293 $	4 768 834 $	6 734 033 $	3 810 171 $	4 780 816 $
Ratio C/E	85 188 $	92 842 $	114 282 $	82 190 $	92 337 $
Variation par rapport au scénario de base	**+ 4 %**	**+ 3 %**	**+ 2 %**	**+ 3 %**	**+ 2 %**
Coût minimal de l'échographie					
Coût total annuel	2 736 484 $	4 635 025 $	6 616 985 $	3 676 362 $	4 655 471 $
Ratio C/E	81 217 $	90 237 $	112 296 $	79 303 $	89 916 $
Variation par rapport au scénario de base	**- 1 %**	**- 0,4 %**	**- 0,2 %**	**- 0,5 %**	**- 0,3 %**

Tableau F.10 : Variation du coût de l'amniocentèse dans chacune des approches et avec les paramètres d'efficacité du scénario de base

	2 TS universel	3 TS universel Amnio 35 +	4 TS < 35 Amnio 35 +	5 TS universel Amnio 37 +	6 TS < 37 Amnio 37 +
Scénario de base					
Coût total annuel	2 753 210 $	4 651 751 $	6 631 616 $	3 693 088 $	4 671 139 $
Ratio C/E	81 713 $	90 562 $	112 544 $	79 664 $	90 128 $
Coût maximal de l'amniocentèse					
Coût total annuel	2 888 708 $	4 852 306 $	6 955 758 $	3 837 916 $	4 877 038 $
Ratio C/E	84 390 $	94 467 $	118 045 $	82 788 $	94 195 $
Variation par rapport au scénario de base	**+ 3 %**	**+ 4 %**	**+ 5 %**	**+ 4 %**	**+ 4 %**
Coût minimal de l'amniocentèse					
Coût total annuel	2 559 059 $	4 220 039 $	5 933 871 $	3 381 332 $	4 227 925 $
Ratio C/E	75 951 $	82 158 $	100 703 $	72 939 $	81 658 $
Variation par rapport au scénario de base	**- 7 %**	**- 9 %**	**- 11 %**	**- 8 %**	**- 9 %**

Tableau F.11 : Coûts les plus élevés et les plus bas pour chacune des interventions et avec les paramètres d'efficacité du scénario de base

	2 TS universel	3 TS universel Amnio 35 +	4 TS < 35 Amnio 35 +	5 TS universel Amnio 37 +	6 TS < 37 Amnio 37 +
Scénario de base					
Coût total annuel	2 753 210 $	4 651 751 $	6 631 616 $	3 693 088 $	4 671 139 $
Ratio C/E	81 713 $	90 562 $	112 544 $	79 664 $	90 128 $
Coûts les plus élevés					
Coût total annuel	4 485 885 $	6 629 432 $	8 697 274 $	5 547 054 $	6 568 239 $
Ratio C/E	133 137 $	129 065 $	147 600 $	119 656 $	126 859 $
Variation par rapport au scénario de base	+ 63 %	+ 43 %	+ 31 %	+ 50 %	+ 41 %
Coûts les plus bas					
Coût total annuel	2 127 321 $	3 620 950 $	5 183 311 $	2 866 746 $	3 638 574 $
Ratio C/E	63 137 $	70 494 $	87 965 $	61 839 $	70 275 $
Variation par rapport au scénario de base	- 23 %	- 22 %	- 22 %	- 22 %	- 22 %

Tableau F.12 : Résultats du scénario considérant une échographie pratiquée avant le dépistage

	2 TS universel	3 TS universel Amnio 35 +	4 TS < 35 Amnio 35 +	5 TS universel Amnio 37 +	6 TS < 37 Amnio 37 +
Scénario de base					
Cas diagnostiqués	34	51	59	46	52
Pertes fœtales iatrogènes	14	32	51	23	32
Coût total annuel	2 753 210 $	4 651 751 $	6 631 616 $	3 693 088 $	4 671 139 $
Ratio C/E	81 713 $	90 562 $	112 544 $	79 664 $	90 128 $
Échographie avant dépistage					
Cas diagnostiqués	35	52	60	47	53
Pertes fœtales iatrogènes	9	26	46	18	28
Coût total annuel	3 114 369 $	5 012 910 $	6 948 752 $	4 054 247 $	5 010 435 $
Ratio C/E	89 673 $	95 663 $	116 728 $	85 542 $	95 431 $

RÉFÉRENCES

1. Aitken DA, Wallace EM, Crossley JA, Swanston IA, van Pareren Y, van Maarle M, et al. Dimeric inhibin A as a marker for Down's syndrome in early pregnancy. N Engl J Med 1996; 334(14):1231-36.

2. American Academy of Pediatrics (AAP) and American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Guidelines for perinatal care. 4ème édition. Washington, DC: AAP et ACOG; 1997.

3. American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Obstetric practice. Down syndrome screening. N° 141. Int J Gynecol Obstet 1994;47:186-90.

4. Anderson GM. Analyse des tendances temporelles et régionales en matière d'utilisation de l'échographie prénatale. Dans: Commission Royale sur les nouvelles techniques de reproduction. Pratique actuelle de diagnostic prénatal au Canada. Collection d'études de la Commission Royale sur les nouvelles techniques de reproduction, volume 13. Ottawa (Canada); 1993; p. 549-77.

5. Anderson G. Dépistage prénatal de routine par échographie. Dans : Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique. Guide canadien de médecine clinique préventive. Ottawa: Ministre des Approvisionnements et Services; 1994; p. 4-15.

6. Annas GJ. Ethical aspects of non-invasive prenatal diagnosis: medical, market, or regulatory model? Early Hum Dev 1996;47 (Suppl.): S5-S11.

7. Avery ME, First LR. Pediatric medicine, 2ème édition. Baltimore: William & Wilkins; 1993.

8. Aymé S. Dépistage de la trisomie 21: où en sommes nous? Médecine/Sciences 1996; 3(12):393-6.

9. Aymé S, Morichon N, Goujard J, Nisand I. Prenatal diagnosis in France. Eur J Hum Genet 1997;5(suppl 1):26-31.

10. Baird PA, Sadovnick AD. Life expectancy in Down syndrome. J Pediatr 1987;110(6):849-54.

11. Benacerraf BR, Nadel A, Bromley B. Identification of second-trimester fetuses with autosomal trisomy by use of a sonographic scoring index. Radiology 1994;193(1):135-40.

12. Bewley S, Roberts LJ, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: problems with screening the general population. 2. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102(5):386-8.

13. Bianchi DW. Prenatal diagnosis by analysis of fetal cells in maternal blood. J Pediatr 1995;127(6):847-56.

14. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum screening chorionic gonatropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. Prenat Diagn 1987;7(9):623 (cité dans Haddow and Palomaki, 1993 [53]).

15. Brambati B, Terzian E, Tognoni G. Randomized clinical trial of transabdominal versus transcervical chorionic villus sampling methods. Prenat Diagn 1991;11(5):285-93.

16. Bray I, Wright DE, Davies C, Hook EB. Joint estimation of Down syndrome risk and ascer-

tainment rates: a meta-analysis of nine published data sets. Prenat Diagn 1998; 18(1):9-20.

17. Brizot ML, Snijders RJM, Bersinger NA, et al. Maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. Obstet Gynecol 1994;84:918-22.

18. Brizot ML, Snijders RJM, Butler J, et al. Maternal serum hCG and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in the first trimester of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1995;102:127-32.

19. Brumfield CG, Lin S, Conner W, et al. Pregnancy outcome following genetic amniocentesis at 11-14 versus 16-19 weeks' gestation. Obstet Gynecol 1996;88:114-8.

20. Canadian Collaborative Cytogenetic Survey, 1988. Données canadiennes par province entre 1992 et 1997. Communication personnelle avec P. Wyatt, responsable du Canadian Collaborative Cytogenetic Registry.

21. Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. Lancet 1998;351:242-7.

22. Canick JA, Carr SR. Screening for birth defects : integrating laboratory evaluation, genetic counselling and clinical intervention. Medicine and Health RI 1998; 81(4):122-6.

23. Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, et al. Low second trimester maternal serum unconjugated estriol in Down syndrome pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1988;95:330 (cité dans Haddow et Palomaki, 1993 [53]).

24. Carroll JC, Reid AJ, Woodward CA, Permaul-Woods JA, Domb S, Ryan G, et al. Ontario Maternal Serum Screening Program: practices, knowledge and opinions of health care providers. CMAJ 1997; 156(6):775-84.

25. Centers for Disease Control and Prevention. Down Syndrome prevalence at birth - United States, 1983-1990. MMWR 1994; 43(33): 617-22.

26. Chard T, Lowings C, Kitau MJ. Alpha-fetoprotein and chorionic gonadotropin levels in relation to Down syndrome. Lancet 1984;2:750 (cité dans Norton 1994 [97]).

27. Chodirker BN, Evans JA. Programmes d'analyse de l'alpha-foetoprotéine sérique maternelle: l'expérience du Manitoba. Dans: Commission Royale sur les nouvelles techniques de reproduction, Pratique actuelle de diagnostic prénatal au Canada. Collection d'études de la Commission Royale sur les nouvelles techniques de reproduction, volume 13. Ottawa (Canada); 1993.

28. Chueh JT, Goldberg JD, Wohlferd MM, Golbus MS. Comparaison of transcervical and transabdominal chorionic villus sampling loss rates in nine thousand cases from a single center. Am J Obstet Gynecol 1995;173(4): 1277-82.

29. Collège canadien de généticiens médicaux (CCMG). Cytogenetics Committee. CCMG Guidelines: Clinical indications for cytogenetic investigation - 1997.

30. Commission Royale sur les nouvelles techniques de reproduction. Un virage à prendre en douceur. Rapport final de la Commission Royale sur les nouvelles techniques de reproduction, volume 2, chap. 26. Ottawa (Canada);1993.

31. Coulson CC, Katz VL, Kuller JA. Triple-marker screening for aneuploidy. Dans : Kuller JA, et al, rédacteurs. Prenatal diagnosis and reproductive genetics. St-Louis (MO): Mosby; 1966; p. 84-95.

32. Cuckle HS, Holding S, Jones R. Maternal serum inhibin levels in second-trimester Down's syndrome pregnancies. Prenat Diagn 1994; 14:387-90 (cité dans Wald, Densem et al., 1996 [136]).

33. Cuckle HS, Wald NJ. Screening for Down's syndrome. Dans: Lilford RJ, rédacteur. Prenatal diagnosis and prognosis. London: Butterworths; 1990; p. 67-92.

34. Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down's syndrome. Lancet 1984;1:926 (cité dans Haddow et Palomaki, 1993 [53]).

35. Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. Br J Obstet Gynaecol 1987;94:387-402.

36. Dallaire L. Diagnostic prénatal des maladies et dépistage des malformations fœtales. Le Médecin du Québec 1989; juillet:53-63.

37. Dallaire L, Lortie G, Des Rochers M, Clermont R, Vachon C. Parental reaction and adaptability to prenatal diagnosis of fetal defect or genetic disease leading to pregnancy interruption. Prenat Diagn 1995; 15(3):249-59.

38. Dar H, Merksamer R, Berdichevsky D, David M. Maternal serum markers levels in consecutive pregnancies: a possible genetic predisposition to abnormal levels. Am J Med Genet 1996;61:154-7.

39. Dick PT. Periodic health examination, 1996 update: 1. Prenatal screening for and diagnosis of Down syndrome. CMAJ 1996;154: 465-79.

40. Dunstan FDJ, Nix ABJ. Screening for Down's syndrome : the effect of test date on the detection rate. Ann Clin Biochem 1998; 35:57-61.

41. Elder SH, Laurence KM. The impact of supportive intervention after second trimester termination of pregnancy for fetal abnormality. Prenat Diagn 1991;11:47-54.

42. Elias S, Simpson JL. Amniocentesis. Dans: Simpson JL, Elias S, rédacteurs. Essentials of prenatal diagnosis. New York (NY): Churchill Livingstone; 1993.

43. Enkin M, Keirse M, Renfrew M, Neilson J. A guide to effective care in pregnancy & childbirth, 2ème édition. Oxford: Oxford University Press; 1995.

44. Estrada MD, Jovell AJ, Aymerich M, Serra-Prat M, Gallo P. Prenatal biochemical screening for Down's syndrome during the second trimester: a meta-analysis. Affiche présentée lors du 14ème Congrès annuel de l'International Society of Technology Assessment in Health Care; juin 1998; Ottawa, Canada.

45. Farrel SA, Chadwick DE, Summers AM, Wyatt PR. Triple-marker screening for Down syndrome (letter). CMAJ 1996; 155(3):271-2.

46. Forest JC, Massé J, Moutquin JM. Screening for Down syndrome during first trimester: a prospective study using free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plama protein A. Clin Biochem 1997;30:333-8.

47. Forest JC, Massé J, Rousseau F, Moutquin JM, Brideau NA, Bélanger M. Screening for Down syndrome during the first and second trimesters: impact of risk estimation parameters. Clin Biochem 1995;28:443-9.

48. Goel V, Glazier R, Summers A, Holzapfel S. Psychological outcomes following maternal serum screening : a cohort study. CMAJ 1998;159:651-6

49. Gosden C. Cell culture. Dans: Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA, rédacteurs. Prenatal screening and diagnosis. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1992; chap. 7

50. Hackshaw AK, Wald NJ, Haddow JE. Down's syndrome screening with nuchal translucency (letter). Lancet 1996; 348:1740.

51. Haddow JE. Antenatal screening for Down's syndrome : where are we and where next? Lancet 1998;352 :336-7.

52. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE. Prenatal ultrasound screening and perinatal outcome (letter). New Engl J Med 1994; 330: 571.

53. Haddow JE, Palomaki GE. Prenatal screening for Down syndrome. Dans: Simpson JL, Elias S, rédacteurs. Essentials of prenatal diagnosis. New York (NY): Churchill Livingstone; 1993; chapitre 10.

54. Haddow JE, Palomaki GE. Down's syndrome screening (letter). Lancet 1996; 347:1625.

55. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Pulkkinen A, Canick JA, et al. Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers. New Engl J Med 1992;327:588-93.

56. Hamel G, Simard L, Gagné R, De Braekeler M. Genetic amniocentesis: a six-years experience in an isolated region of Northeastern Quebec (Canada). Genet Couns 1993; 4(2):103-8.

57. Hamerton JL, Evans JA, Stranc L. Les services de diagnostic prénatal au Canada en 1990 : survol des centres de génétique. Dans: Pratique actuelle de diagnostic prénatal au Canada. Collection d'études de la Commission Royale sur les nouvelles techniques de reproduction, volume 13. Ottawa (Canada) 1993; p. 1-209

58. Hecht CA, Hook EB. The imprecision in rates of Down syndrome with maternal age intervals. A critical analysis of rates used in biochemical screening. Prenat Diagn 1994;14: 729-38.

59. Holding S, Cuckle HS. Maternal serum screening for Down's syndrome taking account of the result in a previous pregnancy. Prenat Diag 1994;14:321-4 (cité dans Dar et al. 1996 [38]).

60. Hook EB. Down syndrome: frequency in human populations and factors pertinent to variation in rates. Dans: de la Cruz FF, Gerald PS, rédacteurs. Trisomy 21 (Down syndrome): research perspectives. Baltimore: University Park, 1981, p. 3-18 (cité dans Haddow, Palomaki et al. 1992 [55]).

61. Iles RK. Urinary analysis for Down's syndrome : is the measurement of urinary beta-core the future of biochemical screening for Down's syndrome? Early Hum Dev 1996; 47(Suppl.) :S41-S45.

62. Institut de la statistique du Québec (ISQ). Perspectives de la population du Québec, 1996-2051. Composantes de la croissante démographique projetée. Scénario 981218_A

produit en décembre 1998. Calculs spéciaux ajustés à 75 000 naissances. Données non publiées.

63. Jackson LG, Wapner RJ. Chorionic villus sampling. Dans: Simpson JL, Elias S, rédacteurs. Essentials of prenatal diagnosis. Chapitre 4. New York (NY):Churchill Livingstone, 1993. P. 45-61.

64. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, et al. A randomized comparaison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. New Engl J Med 1992; 327:594-8.

65. Jenicek M. Identifying cases of disease. Clinimetrics and diagnosis. Dans: Jenicek M. Epidemiology: the logic of modern medicine. Montréal: Editions Epimed International, 1995. P. 79-118.

66. Johnson KC, Rouleau J. Temporal trends in Canadian birth defects birth prevalences, 1979-1993. Can J Public Health 1997;88: 169-76.

67. Kaback MM. Perspectives in genetic screening. Principles and implications. Int J Technol Assess Health Care 1994; 10(4):592-603.

68. Kallen B, Knudsen LB. Effect of maternal age distribution and prenatal diagnosis on the population rates of Down syndrome - a comparative study of nineteen populations. Hereditas 1989;110:55, (cité dans Haddow et Palomaki, 1993 [53]).

69. Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Johnson AM, Osathanondh P, Canick JA. Maternal serum levels of the placental products hCG, hPL, SP1, and progesterone are all elevated in cases of fetal Down syndrome [abstract]. Am J Hum Genet 1989;45:A257, (cité dans Lambert-Messerlian et al. 1996 [73]).

70. Kornman LH, Morssink LP, Beekhuis JR, Morssink LP, Mantingh A. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. Prenat Diagn 1996; 16:797-805.

71. Kornman LH, Wortelboer MJM, Beekhuis JR, Morssink LP, Mantingh A. Women's opinions and the implications of first-versus second-trimester screening for fetal Down's syndrome. Prenat Diagn 1997;17(11):1011-8.

72. Kuliev A, Jackson L, Froster U, Brambati B, Simpson JL, Verlinsky Y, et al. Chorionic villus sampling safety. Report of World Health Organization/EURO meeting in association with the Seventh International Conference on Early Prenatal Diagnosis of Genetic Diseases, Tel-Aviv, Israel, May 21, 1994. Am J Obstet Gynecol 1996; 174:807-11.

73. Lambert-Messerlian GM, Canick JA, Palomaki GE, Schneyer AL. Second trimester levels of maternal serum inhibin A, total inhibin, alpha inhibin precursor, and acitivin in Down's syndrome pregnancy. J Med Screening 1996; 3:58-62.

74. Leivo T, Tuominen R, Saari-Kemppainen A, Ylöstalo P, Karjalainen O, Heinonen P. Cost-effectiveness of one-stage ultrasound screening in pregnancy: a report from the Helsinki ultrasound trial. Ultrasound Obstet Gynecol 1996;7:309-314.

75. Leschot NJ. Specific approaches to fetal cells isolation from maternal blood : Introduction. Early Hum Dev 1996; 47(suppl.): S69-S72.

76. Leschot NJ, Vejerslev LO. Proceedings of the EUCROMIC Workshop on prenatal diagnosis. Eur J Hum Genet 1997;5(Suppl 1):1-6.

77. Lloyd J, Laurence KM. Sequelae and support after termination of pregnancy for fetal malformation. BMJ 1985; 290(6472):907-9.

78. Lockwood CJ, Lynch L, Berkowitz RL. Ultrasonic screening for the Down syndrome fetus. Am J Obstet Gynecol 1991;165:349-52.

79. Loncar J, Barnabei VM, Larsen JW Jr. Advent of maternal serum markers for Down syndrome screening. Obstet Gynecol Surv 1995;50:316-20.

80. Lowther GW, Whittle MJ. Prenatal diagnosis in the United Kingdom. An overview. Eur J Hum Genet 1997;5(Suppl 1):84-9.

81. Luce BR, Manning WG, Siegel JE, Lipscomb J. Estimating costs in cost-effectiveness analysis. Dans: Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, rédacteurs. Cost-effectiveness in health and medicine. Oxford: Oxford University Press;1996; chapitre 6.

82. Macintosh MC, Chard T. Biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester of pregnancy. Fetal Matern Med Rev 1993;5:181-90.

83. Macintosh MC, Wald NJ, Chard T, Hansen J, Mikkelsen M, Therkelsen AJ, et al. The selective miscarriage of Down's syndrome from 10 weeks of pregnancy. Br J Obstet Gynecol 1995;102:798-801 (cité dans Wald, George et al. 1996 [138]).

84. MacKay IF, Fraser FC. Historique et évolution du diagnostic prénatal. Dans: Le diagnostic prénatal : Aperçu de la question et des personnes en cause. Collection d'études de la Commission Royale sur les nouvelles techniques de reproduction, volume 12. Ottawa (Canada); 1993, p. 1-78.

85. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1984;148:886 (cité dans Haddow et Palomaki, 1993 [53]).

86. Mikkelsen M, Nielsen KB. Karyotype analysis and chromosome disorders. Dans: Brock DJ, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA, rédacteurs. Prenatal screening and diagnosis. Chapitre 8. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992.

87. Milner J. Survol des critiques du diagnostic prénatal et de leur incidence sur les attitudes envers les personnes handicapées. Dans : Le diagnostic prénatal: aperçu de la question et des personnes en cause. Collection d'études de la Commission Royale sur les nouvelles techniques de reproduction, volume 12, chap. 7. Ottawa (Canada): 1993.

88. Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS). Fichier des données APR-DRG 95-96. Québec: MSSS; 1996.

89. Moatti JP, Seror V, Le Galès C. L'évaluation du dépistage prénatal des anomalies chromosomiques: l'économie au secours de l'éthique? Revue Prévenir 1992;22:137-48.

90. Murray TH. Assessing genetic technologies. Two ethical issues. Int J Technol Assess Health Care 1994;10(4):573-82.

91. Neveux LM, Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE. Multiple marker screening for Down syndrome in twin pregnancies. Prenat Diagn 1996;16:29-34.

92. New England Regional Genetics Group Prenatal Collaborative Study of Down Syndrome Screening. Combining maternal serum alpha-fetoprotein measurements and age to screen

for Down syndrome in pregnant women under age 35. Am J Obstet Gynecol 1989; 160:575-81. (cité dans Palomaki et al. 1993 [101]).

93. Nicolaides KH, Brizot ML, Patel F, Snijders RJM. Comparaison of chorionic villus sampling and amniocentesis for fetal karyotyping at 10-13 weeks' gestation. Lancet 1994; 344:435-9.

94. Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101:782-6.

95. Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM, Johnson S. Down's syndrome screening in the UK (letter). Lancet 1996;347:906-7.

96. Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM. Down's syndrome screening with nuchal translucency. Lancet 1997;349:438.

97. Norton ME. Biochemical and ultrasound screening for chromosomal abnormalities. Semin Perinatol 1994;18:256-65.

98. Ontario Maternal Serum Screening Steering Committee. Evaluation of the Ontario maternal serum screening pilot program. Ontario Medical Review 1998; november: 33-4.

99. Palomaki GE, Knight GJ, Holman MS, Haddow JE. Maternal serum alpha-fetoprotein screening for fetal Down syndrome in the United States: results of a survey. Am J Obstet Gynaecol 1990; 162:317 (cité dans Haddow et Palomaki, 1993, [53]).

100. Palomaki GE, Knight GJ, McCarthy J, Haddow JE, Donhowe JM. Maternal serum screening for Down syndrome in the United States: a 1995 survey. Am J Obstet Gynecol 1997;176:1046-51.

101. Palomaki GE, Knight GJ, McCarthy J, Haddow JE, Eckfeldt JH. Maternal serum screening for fetal Down syndrome in the United States: a 1992 survey. Am J Obstet Gynecol 1993;169:1558-62.

102. Palomaki GE, Neveux LM, Haddow JE. Can reliable Down's syndrome detection rates be determined from prenatal screening intervention trials? J Med Screening 1996; 3:12-7.

103. Pandya PP, Santiago C, Snijders RJM, Nicolaides KH. First trimester fetal nuchal translucency. Curr Opin Obstet Gynecol 1995;7: 95-102.

104. Patton MA. Genetics. Dans: Campbell AGM, McIntosh N, rédacteurs. Forfar and Arneil's Textbook of Pediatrics. Chapitre 3. Edinburgh: Churchill Livingston; 1992; p. 59-62.

105. Pauker SP, Pauker SG. Prenatal diagnosis - why is 35 a magic number? (editorial). N Engl J Med 1994;330:1151-2.

106. Price JO, Elias S, Wachtel SS, Klinger K, Dockter M, Tharapel A, et al. Prenatal diagnosis with fetal cells isolated from maternal blood by multiparameter flow cytometry. Am J Obstet Gynecol 1991;165:1731-7.

107. Pueschel SM. The child with Down syndrome. Dans: Levine MD, Carey WB, Crocker AC, rédacteurs. Developmental-behavioral pediatrics. Philadelphia: Harcourt Brace Jovanovich; 1992; p. 221-8.

108. Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ). Manuel des médecins omipraticiens. Mise à jour 10. Québec : RAMQ; 1996.

109. Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ). Manuel des médecins spécialistes. Mise à jour 28. Québec: RAMQ; 1996.

110. Roberts LJ, Bewley S, Mackinson A-M, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: problems with screening the general population. 1. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102:381-5.

111. Salvesen KA, Eik-Nes SH. Is ultrasound unsound? A review of epidemiological studies of human exposure to ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 1995;6:293-8.

112. Santalathi P, Hemminki E, Latikka AM, Ryynänen M. Women's decision-making in prenatal screening. Soc Sci Med 1998; 46(8): 1067-76.

113. Seror V, Costet N. Down syndrome serum marker screening: decision criteria and implicit values. Health Policy 1998;43:83-96.

114. Serra-Prat M, Gallo P, Jovell AJ, Aymerich M, Estrada D. Trade-offs in prenatal detection of Down syndrome. Am J Public Health 1998;88(4):551-7.

115. Shalev E, Weiner E, Yanai N, Shneur Y, Cohen H. Comparaison of first-trimester transvaginal amniocentesis with chorionic villus sampling and mid-trimester amniocentesis. Prenat Diagn 1994;14:279-83.

116. Shulman LP, Elias S, Phillips OP, Grevengood C, Dungan JS, Simpson JL. Amniocentesis performed at 14 weeks' gestation or earlier: comparaison with first-trimester transabdominal chorionic villus sampling. Obstet Gynecol 1994;83(4):543-8.

117. Simpson JL; Elias S. Isolating fetal cells in maternal circulation for prenatal diagnosis. Prenat Diagn 1994;14:1229-42.

118. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip M, Lundsteen C, Zachary JM, Fowler SE, et al. Randomised comparaison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. Lancet 1992;340:1237-44.

119. Snidjers RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH, for the Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Lancet 1998; 352:343-6.

120. Statistiques Canada, Division de la démographie. Estimation de la population. Mise à jour le 7 mars 1997. Ottawa.

121. Steering Committee of the Maternal Serum Screening Pilot Program. The two year Pilot Program on Maternal Serum Screening July 1, 1993 to June 30, 1995. Report on the Ontario Maternal Serum Screening Pilot Program. Final report submitted June 29, 1995. Toronto (Ontario): Ministry of Health; 1995.

122. Tabor A, Madsen M, Obel EB, Bang J, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. Lancet 1986;1(8493):1287-93.

123. United States Preventive Services Task Force. Screening for Down syndrome. Dans: United States Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services. 2ème édition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996; chapitre 41.

124. United States Preventive Services Task Force. Screening ultrasonography in pregnancy. Dans: United States Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services 2ème édition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996; chapitre 36.

125. Vamos E, Vandenberghe K, Cassiman JJ. Prenatal diagnosis in Belgium. Eur J Hum Genet 1997;5(Suppl 1):7-13.

126. Verma L, Macdonald F, Leedham P, McConachie M, Dhanjal S, Hultén M. Rapid and simple prenatal DNA diagnosis of Down's syndrome. Lancet 1998;352:9-12.

127. Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, Guzman ER, Smulian JC, Knuppel RA. The use of second-trimester genetic sonogram in guiding clinical management of patients at increased risk for fetal trisomy 21. Obstet Gynecol 1996;87:948-52.

128. Vintzileos AM, Egan JFX, Smulian JC, Campbell WA, Guzman JC, Rodis JF. Adjusting the risk for trisomy 21 by a simple ultrasound method using fetal long-bone biometry. Obstet Gynecol 1996; 87:953-8.

129. Visser FE, Aldenkamp AP, van Huffelen AC, Kuilman M, Overweg J, van Wijk J. Prospective study of the prevalence of Alzheimer-type dementia in institutionalized individuals with Down syndrome. Am J Ment Retard 1997; 101(4):400-12.

130. Vital Statistics Agency. (BC). Births by age of mother and live births by birth order. Vital Statistics Agency, Information and Resource Management Branch; 1996. Disponible: URL: http://www.health. gov.bc. ca/us/stats/annual/ 1996.

131. Vyas S. Screening for Down's syndrome. Ignorance abounds. BMJ 1994; 309:753-4.

132. Wald NJ. Biochemical detection of neural tube defects and Down's syndrome. Dans: Chamberlain G, rédacteur. Turnbull's Obstetrics, 2ème édition. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995. P. 195-209.

133. Wald NJ, Cuckle HS. Raised maternal serum alpha-fetoprotein levels in subsequent pregnancies. Lancet 1981;1:1103 (cité dans Dar et al. 1996 [38]).

134. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Kennard A, Smith D. Maternal serum screening for Down's syndrome: the effects of routine ultrasound scan determination of gestational age and adjustement for maternal weight. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99:144-9.

135. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. BMJ 1988; 297:883.

136. Wald NJ, Densem JW, George L, Muttukrishnas S, Knight PG. Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin-A as a serum marker. Prenat Diagn 1996;16:143-53.

137. Wald NJ, Densem JW, Smith D, Klee GG. Four-marker serum screening for Down's syndrome. Prenat Diagn 1994; 14:707-16.

138. Wald NJ, George L, Smith D, Densem JW, Petterson K, on behalf of the International Prenatal Screening Research Group. Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1996;103:407-12.

139. Wald NJ, Huttly W, Wald K, Kennard A. Down's syndrome screening in UK (letter). Lancet 1996;347:330.

140. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw AK. First trimester serum screening for Down's syndrome. Prenat Diagn 1995;15:1227-40.

141. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw AK, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. J Med Screening 1997;4:181-246.

142. Wald NJ, Kennard A, Smith D. First trimester biochemical screening for Down's syndrome. Ann Med 1994;26:23-9.

143. Wald NJ, Smith D, Kennard A, Palomaki GE, Salonen R, Holzgreve W, et al. Biparietal diameter and crown-rump length in fetuses with Down's syndrome: implications for antenatal serum screening for Down's syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1993;100:430-5.

144. Wald NJ, Watt HC. Serum markers for Down's syndrome in relation to number of previous births and maternal age. Prenat Diagn 1996;16:699-703.

145. Wallace EM, Swanston IA, McNeilly AS, Ashby JP, Blundell G, Calder AA, et al. Second trimester screening for Down's syndrome using inhibine-A. Clin Endocrinol 1996;44(1):17-21.

146. Wenstrom KD, Owen J, Chu DC, Boots L. α-Fetoprotein, free β-human chorionic gonadotropin, and dimeric inhibin A produce the best results in a three-analyte, multiple-marker screening test for fetal Down syndrome. Am J Obstet Gynecol 1997;177:987-91.